



Gli studi di equivalenza / non inferiorità  
sono utili per il progresso della terapia e della  
assistenza?

Giuseppe Recchia

Direttore Medico & Scientifico, GlaxoSmithKline spa, Verona



Gli studi di equivalenza / non inferiorità  
**pos**sono utili per il progresso della terapia e della  
assistenza **quando indicati e condotti in modo  
appropriato**

Giuseppe Recchia

Direttore Medico & Scientifico, GlaxoSmithKline spa, Verona

Principio di incertezza  
ricerca nello sviluppo

2006

Quali rischi e qu  
pazienti

### Il significato della cosiddetta "innovazione farmacologica"

Tra gli aspetti di interesse dei due algoritmi proposti vi è la definizione delle categorie di innovazione cosiddetta "farmacologica" e "tecnologica", entrambe riprese dalla Dichiarazione dell'ISDB.

In particolare viene definita come "innovazione farmacologica" la condizione di farmaci operanti con un nuovo meccanismo di azione, per i quali non è stata dimostrata la superiore efficacia rispetto alle terapie

Si tratta di un caso in precedenza valutato dalla stessa Agenzia di Farmacologia pubblicata la prototura valida.

I farmaci diretti biologici e perta

disponibili su parametri clinici rilevanti (mortalità, ospedalizzazioni etc). Il riconoscimento di prezzo deve considerare in particolare la disponibilità di un programma di sviluppo e la conseguente garanzia che entro un tempo definito, gli studi in corso conducano alla conferma del valore aggiunto o meno del nuovo farmaco.

### Conclusioni

Le recenti proposte di avviare anche in Italia un sistema formale

## Aggiornamenti della Innovazione Sanitaria 2006

Francesca Patarnello)

hanno  
anni un  
te la qua-

diagnosticare, curare una malattia e comprende dispositivi ed apparecchiature, procedure cliniche,



Il prof. **Sisto Luciani** (Università di Padova) informa tutti i Soci ed in particolare coloro che fanno parte di **Comitati Etici**, che all'esame dei CE vengono talvolta presentati **protocolli di non inferiorità** che pongono problemi rilevanti nella valutazione dei vantaggi o svantaggi per i pazienti che partecipano al protocollo stesso e segnala un articolo di S. Garattini e V. Bertele' apparso su Lancet nel Dicembre 2007: "Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients' interests" (Lancet 2007; 370:1875-77). In particolare, il prof. Luciani

di equivalenza o non inferiorità non vengono analizzate le caratteristiche innovative di un farmaco, ma piuttosto per le sue caratteristiche farmacocinetiche diverse (es.: differenze farmacocinetiche che presumibilmente consentono una migliore efficacia). Se, come si può ragionevolmente presumere, le differenze farmacocinetiche sono significativamente diversi, il trial di non inferiorità non è giustificato. Tuttavia, come mettono bene in evidenza gli AA di questi studi, i problemi sorgono nella valutazione statistica della "non inferiorità" e quanto riguarda l'indicazione del margine di non inferiorità, la scelta della esecuzione dello studio. A questo si aggiunge il fatto che la valutazione, che lascia al caso l'alternativa che il trial di non inferiorità che è previsto non fornire vantaggi rispetto a un trial di superiorità, è perciò di poter concordare con la conclusione che la "drastica" affermazione del titolo "non inferiorità" sull'argomento".

2007

# FORUM-INNOVAZIONE FARMACOLOGICA

Coordinato da Giuseppe Recchia

## Innovazione della terapia e sviluppo dei nuovi farmaci

2009

Giuseppe Recchia e Francesca Patarnello

Direzione Medica & Scientifica GlaxoSmithKline, Verona

Il processo di Ricerca e Sviluppo (RS) dei farmaci destinati ad essere immessi in commercio nel corso dei prossimi 5 anni è influenzato da una serie di fenomeni di natura non solo scientifica e tecnologica, ma anche sanitaria, economica e sociale, quali:

- la scadenza dei brevetti della maggior parte dei farmaci per il trattamento delle malattie comuni, che si completerà in grande parte entro il 2012;
- l'evoluzione scientifica e tecnologica, che ha permesso di comprendere aspetti della patogenesi di varie malattie e di sviluppare tecnologie (in particolare le pro-

quanto riguarda le tecnologie ad alto costo, attraverso la valutazione del valore e la assicurazione della appropriatezza di uso;

- la richiesta, da parte dei cittadini, di maggiori informazioni sulla salute e di maggiori garanzie sulla sicurezza e sulla tollerabilità dei farmaci.

Come risultato di questi fenomeni trasformativi, è destinato a modificarsi profondamente anche lo stesso modello di business farmaceutico, che da processo di vendita di farmaci evolverà verso la fornitura e la gestione di risultati di salute a valore aggiunto, ottenuti attraverso la col-

peutiche quali anticorpi monoclonali o vaccini terapeutici oppure da piccole molecole chimiche (*small molecules*).

La ricerca farmacogenomica e farmacogenetica, la ricerca sui processi dell'invecchiamento e sulle basi immunologiche della autoimmunità rappresentano alcune tra le maggiori direttrici della ricerca farmaceutica (Tabella 1).

Per innovare la terapia e produrre efficaci soluzioni terapeutiche la scienza, ovvero la dimensione della conoscenza, deve essere coniugata con la tecnologia, ovvero la dimensione del poter fare.

# Valore del Farmaco ed Innovazione Terapeutica

**BJCP** British Journal of Clinical  
Pharmacology

**Letter to the Editors**

**Erice statement on drug innovation**



Università degli  
Studi di Verona



Fondazione Smith Kline

**INNOVATION: A DETERMINANT OF DRUG VALUE**  
Following 2007 Erice Workshop

TUESDAY 1<sup>ST</sup> DECEMBER 2009  
MORNING SESSION

- **Attributi del Valore**

- Beneficio clinico incrementale
- Costo di produzione
- Compatibilità ambientale
- Conservazione
- Risparmio di sostanze limitate

- **Incentivi**

- Regole
- Prezzi
- Mercato

# sviluppo del farmaco – fasi ed obiettivi

confirmativa

Fase 1

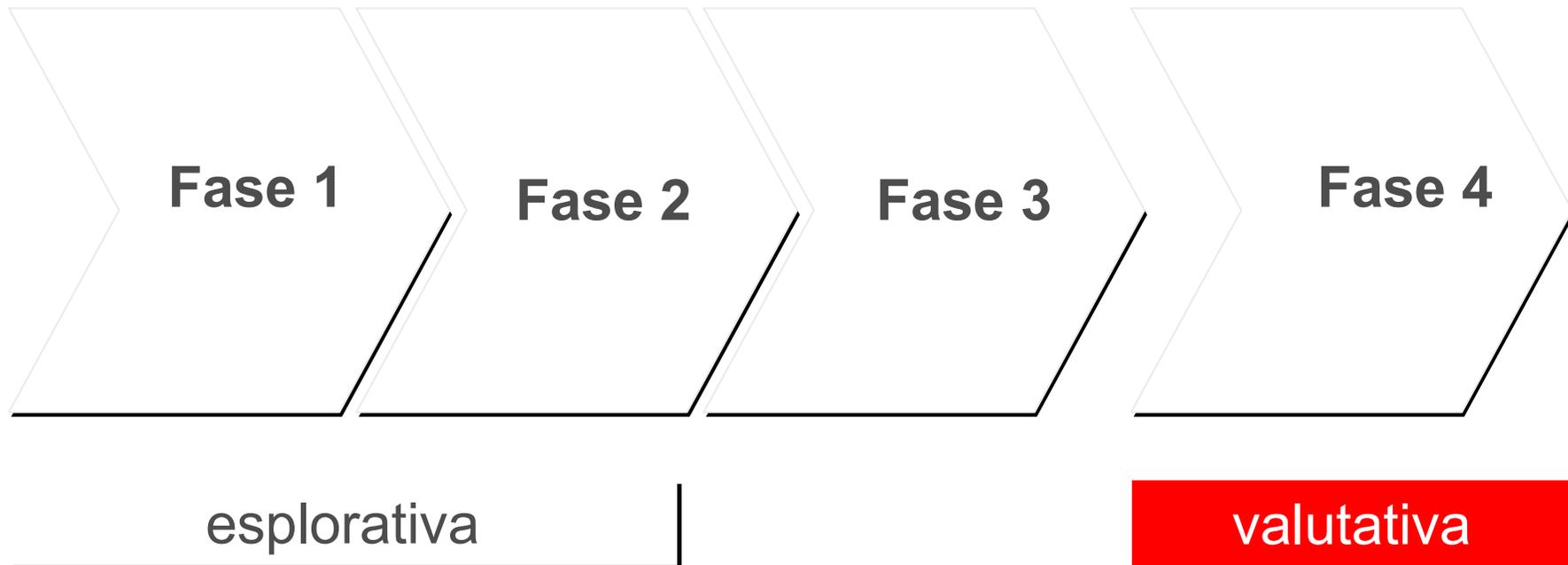
Fase 2

Fase 3

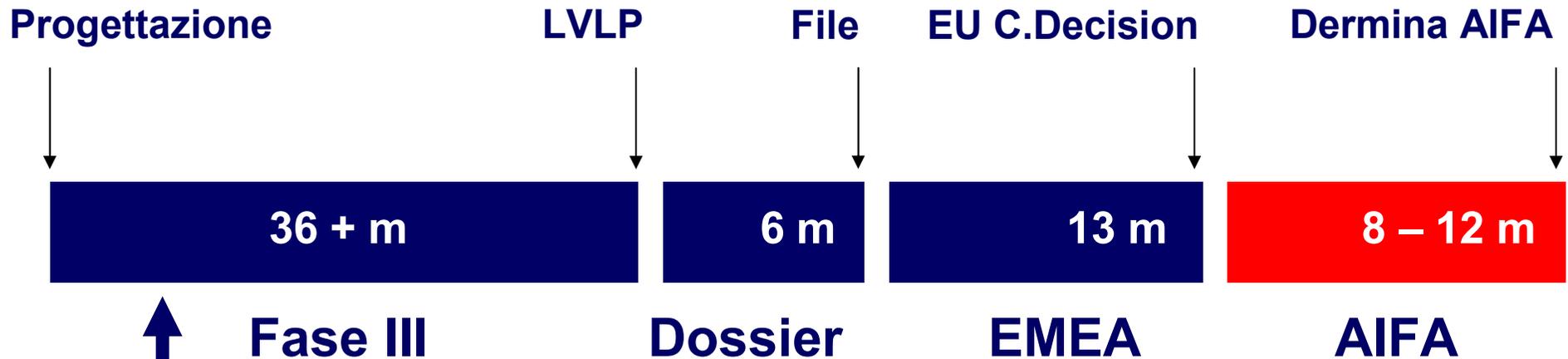
Fase 4

esplorativa

valutativa



# sviluppo del farmaco – tempi e soggetti



**NEWS & ANALYSIS**

**BIOBUSINESS BRIEFS**

**REGULATORY WATCH**

## FDA issues guidance for cardiovascular risk assessment of novel antidiabetic agents

Cardiovascular disease associated with type 2 diabetes (T2DM) has become a major issue in the development of novel T2DM therapies. Now, the US Food and Drug Administration (FDA) has issued a final guidance for industry on how to use clinical trials to show that a new T2DM treatment is not associated with an unacceptable increase in the risk of cardiovascular events (<http://www.fda.gov/cder/rtg/rtg-05-17-14.pdf>). The FDA will continue to allow blood glucose control, as measured by glycated haemoglobin (HbA1c) levels, as the primary efficacy end point.

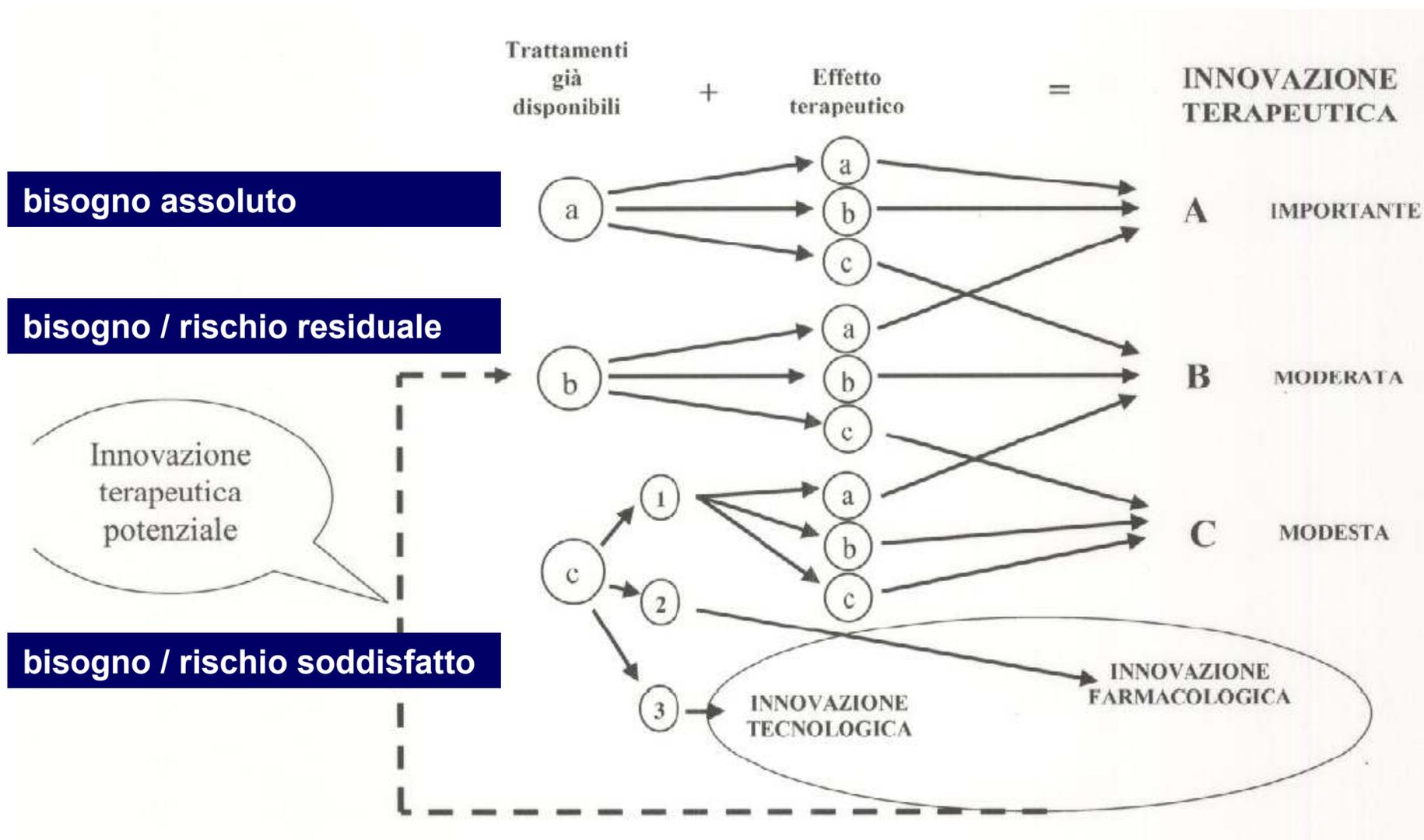
Information regarding how T2DM treatments can affect cardiovascular events is vital. The guidance, effective immediately, provides a detailed approach for acquiring, analyzing and reporting the necessary safety information from all Phase II and III trials of a novel drug. "These guidelines represent a major adjustment by the FDA in response to recurring concerns about cardiovascular risk," says Clifford Brown, Director of Clinical and Translational Research, Maine Medical Center, and member of the FDA Endocrinologic and Metabolic Drug Advisory

Following trial completion, a meta-analysis of all data should be performed. "I think this is an extremely wise, reasoned, balanced and scientific approach to evaluating the cardiovascular safety of drugs newly developed for use in diabetes. It always makes sense to make maximal use of all the data available on the safety of a drug," says Brian Stron, Chair of the Department of Biostatistics and Epidemiology at the University of Pennsylvania School of Medicine. "In this case, it is important to realize that the meta-analysis is not independent information, but simply an objective way of integrating all of the data available to date. Then, judgments are made based on that integrated information, whether more data are needed, and if so whether those data are needed premarketing or postmarketing." Indeed, Rosen notes that the new guidance also includes upper boundaries for confidence intervals to determine increased risk relative to the need for postmarketing studies.

**AIC**

**HTA**

# Innovazione terapeutica – criteri AIFA 2007



- target biologici nuovi
- target biologici noti

# Orientamenti della Ricerca Farmaceutica

- **Risposta ai bisogni assoluti**
  - malattia rara
- **Risposta ai bisogni residuali**
  - Malattia refrattaria
- **Miglioramento della terapia nel**
  - Semplificazione
  - Efficacia
  - Tollerabilità

## Priority Medicines

<b>Priority diseases and reasons for inclusion .....</b>	
6.1	Antibacterial drug resistance.....
6.2	Pandemic influenza .....
6.3	Cardiovascular disease secondary prevention.....
6.4	Diabetes .....
6.5	Cancer.....
6.6	Acute stroke.....
6.7	HIV/AIDS.....
6.8	Tuberculosis.....
6.9	Neglected diseases .....
6.10	Malaria.....
6.11	Alzheimer disease .....
6.12	Osteoarthritis .....
6.13	Chronic obstructive pulmonary disease .....
6.14	Alcohol use disorders: alcoholic liver diseases .....
6.15	Depression in the elderly and adolescents .....
6.16	Postpartum haemorrhage and maternal mortality.....
6.17	Smoking cessation.....
<b>Cross-cutting themes.....</b>	
7.1	Medicine delivery mechanisms.....
7.2	Pharmaceuticals and the elderly .....
7.3	Pharmaceuticals and children .....
7.4	Pharmaceuticals and women.....
7.5	Orphan diseases .....

## **CONCLUDING REMARKS**

The most important advantage of a noninferiority trial is that faced with clear evidence of efficacy for an existing standard treatment, it would be ethically unacceptable to proceed with a placebo or inactive control group in the evaluation of a new treatment for the same condition. In any particular circumstance an important reservation before jumping to that conclusion is that such evidence of efficacy really is strong enough to warrant exclusion of placebo controls. Too lax an acceptance of noninferiority trials, with a less than convincing active control treatment, could potentially lead to the adoption of more and more ineffective treatments, and this would be a misguided over-reaction to the ethical concerns in conducting randomized-controlled trials.

So when one has made the right judgement to undertake a noninferiority trial with an active control treatment, all necessary steps need to be taken to ensure that any failings in the trial design, conduct or analysis could not artificially dilute out any real treatment differences. That is, false claims of noninferiority need to be avoided.

Inevitably one can never prove that two treatments are identical, and hence some degree of compromise

is required so that realistically achievable but adequately large numbers of patients are randomized in a noninferiority trial. Thus, any clinically important treatment difference can be demonstrated not to exist with reasonable confidence. One suspects that in too many instances sample size determination for noninferiority trials is based on too generous a criterion of what constitutes a minimum clinically important treatment difference, and this increases the risk that some inferior treatments may gain regulatory approval and widespread use.

So placebo controls may rightly need to be ruled out in certain areas of clinical research, but it would be wrong to rush too enthusiastically into more widespread use of noninferiority (equivalence) trials without full consideration of their inherent problems.

# ICH - dimostrazione della efficacia

aspetti regolatori

- Il farmaco sperimentale è superiore rispetto

ad un trattamento

- il farmaco sperimentale è inferiore

rispetto ad un

rispetto ad un

## Conclusion

- « Accepting to lose no more than » is different from « not trying to prove any additional value to the new drug »
- Superiority trial vs active control which fails cannot be concluded as equivalent, can pose an ethical problem
- Following the international rules, better than pbo and (at least) non inferior to established active control is the standard of approval of a new medicine anywhere in the world.



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products  
Human Medicines Evaluation Unit

**ICH Topic E 8**  
**General Considerations for Clinical Trials**

Step 4, Consensus guideline, 17 July 1997

**NOTE FOR GUIDANCE ON GENERAL CONSIDERATIONS FOR  
CLINICAL TRIALS (CPMP/ICH/291/95)**

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN  
USE

**ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE**

**STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS**  
**E9**

Recommended for Adoption  
at Step 4 of the ICH Process  
on 5 February 1998

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN  
USE

**ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE**

**CHOICE OF CONTROL GROUP AND RELATED  
ISSUES IN CLINICAL TRIALS**  
**E10**

Current *Step 4* version  
dated 20 July 2000



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products  
*Evaluation of Medicines for Human Use*

London, 27 July 2000  
CPMP/EWP/482/99

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS  
(CPMP)**

**POINTS TO CONSIDER ON SWITCHING BETWEEN SUPERIORITY  
AND NON-INFERIORITY**



European Medicines Agency  
*Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use*

## INTRODUCTION

Many clinical trials comparing a test product with an active comparator are designed as non-inferiority trials. The term ‘non-inferiority’ is now well established, but if taken literally could be misleading. The objective of a non-inferiority trial is sometimes stated as being to demonstrate that the test product is not inferior to the comparator. However, only a superiority trial can demonstrate this. In fact a non-inferiority trial aims to demonstrate that the test product is not worse than the comparator by more than a pre-specified, small amount. This amount is known as the non-inferiority margin, or delta ( $\Delta$ ).

There are many situations where a non-inferiority trial might be performed as opposed to, or in addition to, a superiority trial over placebo. These include:

- Applications based upon essential similarity in areas where bioequivalence studies are not possible, e.g. modified release products or topical preparations;
- Products with a potential safety advantage over the standard might require an efficacy comparison to the standard to allow a risk-benefit assessment to be made;
- Cases where a direct comparison against the active comparator is needed to help assess risk-benefit;
- Cases where no important loss of efficacy compared to the active comparator would be acceptable;
- Disease areas where the use of a placebo arm is not possible and an active control trial is used to demonstrate the efficacy of the test product.

**PROBLEMI BIOETICI NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA CON DISEGNO DI NON-INFERIORITA'**

Il parere del CNB ribadisce il principio, accolto in numerosi documenti internazionali, secondo cui l'interesse specifico del paziente non deve essere subordinato ad altri interessi compresi quelli commerciali e dello sponsor. In particolare, il CNB raccomanda che gli studi di "non inferiorità" siano presentati con maggior trasparenza e che i comitati etici esaminino con attenzione la metodologia con cui vengono disegnati, approvando solo le sperimentazioni di "superiorità", che possano apportare potenziali vantaggi ai soggetti reclutati o ai pazienti che in futuro utilizzeranno il farmaco.

Il documento, a partire da una definizione di "non inferiorità" quale "similarità entro limiti predefiniti", esamina criticamente le ragioni scientifiche addotte a giustificazione di tali studi (la possibilità di offrire ai pazienti un'utile alternativa, la migliore tollerabilità, la riduzione del prezzo), mettendo in evidenza - anche mediante esemplificazioni - come solo i test di "superiorità" abbiano un'adeguata motivazione nell'interesse del paziente, mentre i test di "non inferiorità" rispondano prevalentemente alle esigenze dell'industria farmaceutica (minor rischio, costi inferiori).

# ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

## **La sperimentazione clinica in oncologia. 1: aspetti di etica nella preparazione dei protocolli di ricerca**

Sabina Gainotti (a), Francesca Galeotti (a), Roberto Raschetti (a), Carlo Petrini (b)

*(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute,  
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

*(b) Unità di Bioetica, Presidenza, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

### **3. TRIAL DI NON INFERIORITÀ: CONSIDERAZIONI DI ETICA**

#### **3.1. Trial di non inferiorità: una definizione**

Nella sperimentazione dei farmaci possono essere impiegati diversi disegni dello studio. A seconda del disegno pianificato si parla di studi di superiorità, di non inferiorità o di equivalenza.

Scopo di uno studio di superiorità è dimostrare che il nuovo trattamento sia superiore a quello di confronto, attraverso la formulazione di due ipotesi: l'ipotesi nulla della non differenza tra i due interventi testati, e quella alternativa di superiorità del nuovo trattamento. Nella formulazione delle due ipotesi viene stabilita una differenza ( $\Delta$ ) tra i due interventi, rilevante dal punto di vista clinico, che, se dimostrata, implica la superiorità del nuovo trattamento.

Obiettivo degli studi di non inferiorità è dimostrare che un nuovo trattamento non sia peggiore rispetto a quello di confronto, stabilendo a priori una differenza limite ( $-\Delta - 0$ ), che si possa considerare irrilevante dal punto di vista clinico e che permetta di considerare il nuovo intervento non inferiore rispetto a quello di confronto. Il farmaco sperimentale di cui si verifichi la non-inferiorità può in realtà essere meno efficace o meno sicuro, ma non tanto da essere riconosciuto come tale (29).

La letteratura scientifica riporta un considerevole aumento degli RCT con disegno di "non-inferiorità" nel corso dell'ultimo decennio. L'aumento ha una rilevanza etica e il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) nell'aprile 2009 ha pubblicato un parere intitolato: "Problemi bioetici nella sperimentazione clinica con disegno di non inferiorità" (30).

### 3.4. Raccomandazioni per la conduzione degli studi di non inferiorità

Gli studi di non inferiorità non dovrebbero essere approvati a meno che non si prefiggano la dimostrazione di altri vantaggi più rilevanti per i pazienti. Si dovrebbe infatti sempre richiedere che un nuovo farmaco venga sperimentato solo con la metodologia della “superiorità” per essere sicuri che lo studio possa apportare potenziali vantaggi ai pazienti reclutati e ai pazienti che in futuro utilizzeranno il farmaco.

Per questo motivo, secondo il CNB in linea generale non è conforme all’etica coinvolgere pazienti in studi di non inferiorità poiché questi studi non offrono alcun vantaggio ai pazienti, attuali o futuri. Essi deliberatamente rinunciano a considerare gli interessi dei pazienti a favore di quelli commerciali.

Se la conduzione di uno studio di non inferiorità si rendesse necessaria, è particolarmente importante aderire a un protocollo ben definito (31).

In particolare si deve considerare:

- 1) La selezione dei pazienti: è importante selezionare il tipo di pazienti per cui l’efficacia del trattamento di controllo attivo sia ben definita;

- 2) La *compliance* con il trattamento: si deve scegliere un controllo attivo riconosciuto come efficace da dare nelle stesse forme, dosi e qualità usate negli studi precedenti per dimostrarne l'efficacia;
- 3) Le misure di esito: devono essere scelte misure di esito che riflettano un beneficio reale per i pazienti (non si dovrebbero usare *end point* surrogati) e già usate in precedenza per dimostrare l'efficacia del controllo attivo;
- 4) La durata del trattamento e le valutazioni: in ogni trial di non inferiorità i trattamenti randomizzati devono essere dati per un periodo sufficiente e le risposte dei pazienti valutate per un periodo sufficientemente lungo per permettere alle differenze dei trattamenti di manifestarsi.
- 5) L'analisi statistica: ogni studio di non inferiorità richiede un piano ben documentato di analisi statistica. Dal punto di vista metodologico è importante sottolineare che negli studi di equivalenza/ non inferiorità la definizione del  $\Delta$  (la differenza tra i due interventi, rilevante dal punto di vista clinico, che, se dimostrata, implica la non inferiorità del nuovo trattamento) è cruciale per la pianificazione del trial, per la determinazione della dimensione del campione e per la successiva interpretazione dei risultati. Pertanto la scelta del  $\Delta$  deve essere sempre motivata clinicamente, adeguata a quello che è l'obiettivo principale dello studio, giustificata dal punto di vista statistico. L'analisi tipo *Intention To Treat* (ITT, che considera il numero di eventi in rapporto al numero di tutti i pazienti randomizzati, inclusi i pazienti assegnati ad un braccio e successivamente ritirati) e quella secondo protocollo (PP, che considera il numero di eventi in rapporto al numero dei soli pazienti che hanno rispettato il protocollo previsto in un braccio) sono da considerarsi egualmente importanti.

Gli studi di non inferiorità o equivalenza presentano dunque forti elementi di ambiguità che devono essere considerati da tutti gli attori coinvolti (comitati etici, sperimentatori clinici, editori di riviste scientifiche).

# Quality of Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials

---

Anne Le Henanff, MSc

---

Bruno Giraudeau, PhD

---

Gabriel Baron, MSc

---

Philippe Ravaud, MD, PhD

---

**A** NONINFERIORITY OR EQUIVALENCE trial aims to demonstrate that the experimental treatment is not clinically worse than the comparator (an active control treatment) by more than a prespecified small amount ( $\Delta$ ), known as the noninferiority or equivalence margin.<sup>1</sup> According to the International Conference on Harmonization guidelines,<sup>2</sup> the term *noninferiority* is used when referring to a 1-sided trial (difference in response lower than  $\Delta$ ); *equivalence*, when referring to 2-sided trials (difference in response between  $-\Delta$  and  $+\Delta$ ). The new treatment is expected to have noninferior or equivalent efficacy compared with the standard treatment but could have advantages in safety, convenience (eg, administration once a day instead of 3 times a day), or cost. The new treatment may also present an alterna-

In conclusion, our findings highlight the need for improved planning, analysis, and reporting of randomized controlled trials of noninferiority and equivalence. To improve the planning and reporting of such trials, we present practical recommendations to help researchers enhance the methodologic quality and the reporting of noninferiority and equivalence trials (Table 3). We moreover stress the importance of drawing a conclusion by comparing the obtained results with the prespecified margin, which is mainly a guideline, and to use a standard vocabulary, thus avoiding potentially misleading conclusions.

# Lessons From and Cautions About Noninferiority and Equivalence Randomized Trials

Peter C. Gøtzsche, MD, DrMedSci

**T**HE DESIGN OF THE CLASSIC, PARALLEL-GROUP RANDOMIZED trial involves formulating a null hypothesis of no difference between 2 interventions and identifying a clinical endpoint. In superiority trials, researchers do not wish to conclude that the new intervention is no worse than the standard intervention. In noninferiority trials, researchers do not wish to conclude that the new intervention is inferior to the standard intervention. In equivalence trials, researchers do not wish to conclude that the new intervention is different from the standard intervention. In all cases, the null hypothesis is that there is no difference between the two interventions. In superiority trials, the alternative hypothesis is that the new intervention is superior to the standard intervention. In noninferiority trials, the alternative hypothesis is that the new intervention is not inferior to the standard intervention. In equivalence trials, the alternative hypothesis is that the new intervention is equivalent to the standard intervention. The design of the classic, parallel-group randomized trial is one-sided in nature<sup>1</sup> as it is designed to determine whether the new intervention is superior to the standard intervention. In noninferiority and equivalence trials, the design is two-sided as it is designed to determine whether the new intervention is not inferior to the standard intervention or whether the new intervention is equivalent to the standard intervention.

Noninferiority and equivalence trials present challenges for researchers and clinicians and are associated with several issues that are controversial and difficult to grasp, even for trialists. Two reports in this issue of *JAMA*, a sur-

prisingly useful when an untreated control group would be considered unethical, eg, when investigating the long-term outcome of a new prosthesis for hip replacement, a new drug combination against AIDS, or antenatal care models with fewer clinic visits and reduced costs.<sup>3</sup> These

Despite these concerns and cautions, it appears that noninferiority and equivalence trials are here to stay. Adherence to the recommendations suggested by Piaggio et al,<sup>3</sup> both when planning and reporting noninferiority trials and equivalence trials, could lead to substantial improvement.

ment when a new intervention is more effective than the standard intervention. In noninferiority trials, the alternative hypothesis is that the new intervention is not inferior to the standard intervention. In equivalence trials, the alternative hypothesis is that the new intervention is equivalent to the standard intervention. The design of the classic, parallel-group randomized trial is one-sided in nature<sup>1</sup> as it is designed to determine whether the new intervention is superior to the standard intervention. In noninferiority and equivalence trials, the design is two-sided as it is designed to determine whether the new intervention is not inferior to the standard intervention or whether the new intervention is equivalent to the standard intervention.

ing all types of trials, the idea being that most trials aim to determine whether one intervention is superior to another. However, many superiority trials have an active comparator, and

# Reporting of Noninferiority and Equivalence Randomized Trials

## An Extension of the CONSORT Statement

Gilda Piaggio, PhD

Diana R. Elbourne, PhD

Douglas G. Altman, DSc

Stuart J. Pocock, PhD

Stephen J. W. Evans, MSc

for the CONSORT Group

The CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement, including a checklist and a flow diagram, was developed to help authors improve their reporting of randomized controlled trials. Its primary focus was on individually randomized trials with 2 parallel groups that assess the possible superiority of one treatment compared with another but is now being extended to other trial designs. Noninferiority and equivalence trials have methodological features that differ from superiority trials and present par-

**T**HE CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement was developed to help authors improve their reporting of randomized controlled trials (RCTs),<sup>1-4</sup> which have been shown to be at risk of bias. The CONSORT Statement provides a checklist and a flow diagram to help authors report RCTs, including participants through the CONSORT

1. the rationale for adopting a noninferiority or equivalence design;
2. how study hypotheses were incorporated into the design;
3. choice of participants, interventions (especially the reference treatment), and outcomes;
4. statistical methods, including sample size calculation;
5. how the design affects interpretation and conclusions.

## CONSORT Statement 2006 - Checklist for Non-inferiority and Equivalence Trials



### Items to include when reporting a non-inferiority or equivalence randomized trial

PAPER SECTION And topic	Item	Descriptor	Reported on Page #
Blinding (masking)	11	<u>Whether or not participants, those administering the interventions, and those assessing the outcomes were blinded to group assignment. If done, how the success of blinding was evaluated.</u>	
Statistical methods	12	<u>Statistical methods used to compare groups for primary outcome(s), specifying whether a one or two-sided confidence interval approach was used. Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses.</u>	
<b>RESULTS</b> Participant flow	13	<u>Flow of participants through each stage</u> (a diagram is strongly recommended). Specifically, for each group report the numbers of participants randomly assigned, receiving intended treatment, completing the study protocol, and analyzed for the primary outcome. <u>Describe protocol deviations from study as planned, together with reasons.</u>	
Recruitment	14	<u>Dates defining the periods of recruitment and follow-up.</u>	
Baseline data	15	<u>Baseline demographic and clinical characteristics of each group.</u>	
Numbers analyzed	16	<u>Number of participants (denominator) in each group included in each analysis and whether the analysis was "intention-to-treat" and/or alternative analyses were conducted. State the results in absolute numbers when feasible (e.g., 10/20, not 50%).</u>	
Outcomes and estimation	17	<u>For each primary and secondary outcome, a summary of results for each group, and the estimated effect size and its precision (e.g., 95% confidence interval). For the outcome(s) for which non-inferiority or equivalence is hypothesized, a figure showing confidence intervals and margins of equivalence may be useful.</u>	
Ancillary analyses	18	<u>Address multiplicity by reporting any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, indicating those pre-specified and those exploratory.</u>	
Adverse events	19	<u>All important adverse events or side effects in each intervention group.</u>	
<b>DISCUSSION</b> Interpretation	20	<u>Interpretation of the results, taking into account the non-inferiority or equivalence hypothesis and any other study hypotheses, sources of potential bias or imprecision and the dangers associated with multiplicity of analyses and outcomes.</u>	
<u>Generalizability</u>	21	<u>Generalizability (external validity) of the trial findings.</u>	
Overall evidence	22	<u>General interpretation of the results in the context of current evidence.</u>	



Home Page



Back



Risultato in formato  
tabellare

Informazioni contenute nell'OsSC il 18/11/2009 alle ore 23:30

**Nr. sperimentazioni trovate: 15**

**Sperimentazioni in cui è presente il termine:  
"INFERIORITY"**

**Risultati 1 - 15 di pagina 1 di 1**

**1)**

**EudraCT Number:** 2005-003894-26

**Codice protocollo:** 1160.26

**Titolo protocollo:** Randomized evaluation of long term anticoagulant therapy (RELY) comparing the efficacy and safety of two blinded doses of dabigatran etexilate with open label warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: prospective, multi-centre, parallel-group, non **INFERIORITY** trial (RELY STUDY)

**Data di registrazione:** 21/10/2005

**Promotore:** BOEHRINGER ING.

**Stato:** CONCLUSA

**Area terapeutica:** Cardiologia/Malattie vascolari

**Indicazione proposta:** prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare



Home Page



Back



Risultato in formato  
tabellare

Informazioni contenute nell'OsSC il 18/11/2009 alle ore 23:30

**Nr. sperimentazioni trovate: 10**

**Sperimentazioni in cui è presente il termine:  
"SUPERIORITY"**

**Risultati 1 - 10 di pagina 1 di 1**



Home Page



Back



Risultato in formato  
tabellare

Informazioni contenute nell'OsSC il 18/11/2009 alle ore 23:30

**In nessuna sperimentazione presente nell'Osservatorio  
è presente il termine:  
"SUPERIORITÀ"**



Indirizzo  
proposta:

Esacerbazione acuta di bronchite cronica

ato,  
/acido  
e di

## What is progress?



Getty Images

Joseph Stiglitz

At a moment of acute financial insecurity, when unemployment rates are rising (in the USA to over 10%) and national debts are deepening, the comfortable assumptions that have governed the western world demand renewed scrutiny. For 60 years, the public has taken for granted the relentless economic and social progress of society. Most people living in high-income countries today know only stability and protection. Yet we are now entering an era when economies have contracted—and in some cases, continue to contract. By any standard economic measure, society is regressing not progressing. It is poorer, not richer. And this backwards step in our wealth might be a backwards step in our wellbeing too.

But thanks to a Commission chaired by the Nobel-prize winning economist Joseph Stiglitz, governments have an opportunity to redefine the meaning of human progress. Instead of relying on a one-dimensional measure of success—the gross domestic product (GDP)—the Stiglitz Commission on the Measurement of Economic Performance and Social Progress argues that societies should insist on a broader understanding of their achievements and predicaments. A “looming environmental crisis” only makes this issue even more urgent.

The central message of the Stiglitz report is that human wellbeing is far more than the sum of our economic resources. Wellbeing also depends upon health, education, environment, housing, access to information, the ability to communicate, and the overall quality of our life experience. Reducing ideas of human progress to a single number misses aspects of what human beings deem most important in their lives. Instead of measuring the performance of national economies, the activities and experiences of households should also be considered. Rather than absolute levels of wealth, the distribution of income and the extent of inequality should also command our concern—as should the conditions in which we live and the capabilities we need in order to achieve what we see as critical to our happiness.

The Stiglitz Commission was initiated by President Nicolas Sarkozy in February, 2008. The events of the past 12 months have made its findings especially forceful and compelling. There are signs that those concerned with the intersection between health and economics are responding to Stiglitz’s call for a different way of measuring the world. It is a way that pays attention to the hopes and aspirations of human beings, beyond the brute economics of nation states. We commend it. ■ *The Lancet*

# The Obligation to Participate in Biomedical Research

---

G. Owen Schaefer, BA

---

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD

---

Alan Wertheimer, PhD

---

**A** PATIENT HAS A CHRONIC condition for which there is a partially effective standard treatment. Her physician tells her of a study testing a new therapy. Physicians are uncertain whether the new therapy improves on the standard treatment. Participation requires the patient to be randomly assigned to receive either standard treatment or experimental treatment as well as receive extra blood draws and magnetic

The current prevailing view is that participation in biomedical research is above and beyond the call of duty. While some commentators have offered reasons against this, we propose a novel public goods argument for an obligation to participate in biomedical research. Biomedical knowledge is a public good, available to any individual even if that individual does not contribute to it. Participation in research is a critical way to support an important public good. Consequently, all have a duty to participate. The current social norm is that individuals participate only if they have a good reason to do so. The public goods argument implies that individuals should participate unless they have a good reason not to. Such a shift would be of great aid to the progress of biomedical research, eventually making society significantly healthier and longer lived.

*JAMA. 2009;302(1):67-72*

[www.jama.com](http://www.jama.com)

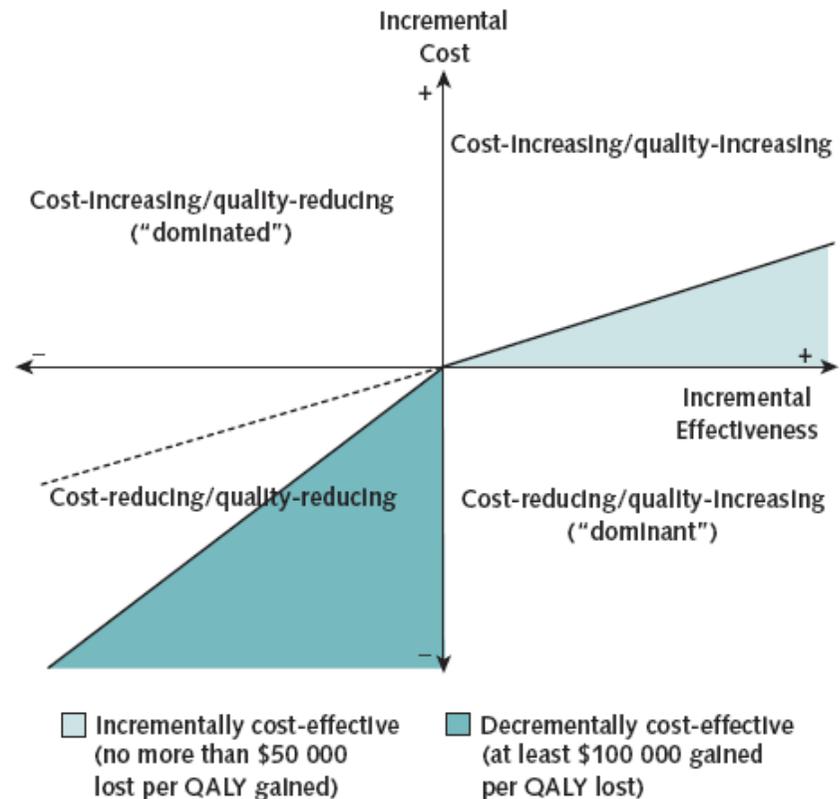
---

# Much Cheaper, Almost as Good: Decrementally Cost-Effective Medical Innovation

Aaron L. Nelson, MD, PhD; Joshua T. Cohen, PhD; Dan Greenberg, PhD; and David M. Kent, MD, MS

Under conditions of constrained resources, cost-saving innovations may improve overall outcomes, even when they are slightly less effective than available options, by permitting more efficient reallocation of resources. The authors systematically reviewed all MEDLINE-cited cost-utility analyses written in English from 2002 to 2007 to identify and describe cost- and quality-decreasing medical innovations that might offer favorable “decrementally” cost-effective tradeoffs—defined as saving at least \$100 000 per quality-adjusted life-year lost. Of 2128 cost-effectiveness ratios from 887 publications, only 9 comparisons (0.4% of total) described 8 innovations that were deemed to be decrementally cost-effective. Examples included percutaneous coronary inter-

*Figure. The cost-effectiveness plane.*



# Conclusioni - 1

- Il progresso della terapia e della assistenza dipende dallo sviluppo e dall'utilizzo appropriato del farmaco
- Lo sviluppo dei nuovi farmaci per rispondere ai gap farmaceutici è un processo complesso e rischioso
- AIC : dimostrazione di efficacia, tollerabilità e qualità → l'utilizzo dello studio NI/E è appropriato con il fine proposto e consente di rendere disponibili nuove terapie
- HTA : dimostrazione del valore aggiunto → la eventuale documentazione di valore aggiunto è un passaggio successivo nello sviluppo del farmaco

# Conclusioni - 2

- Non-Inferiorità
  - Aspetti regolatori
  - Aspetti etici
  - Aspetti metodologici
- La preoccupazione principale per il 2010 + dovrebbe essere assicurare da parte di tutte le parti in causa (promotori, ricercatori, CE, autorità regolatorie, riviste scientifiche)

# Conclusioni - 3

## EDITORIAL

nature  
medicine

---

NATURE MEDICINE VOLUME 15 | NUMBER 5 | MAY 2009

### A really serious conflict

Not all financial interests in drug discovery are detrimental, and many are essential for its success. But focusing on perceived conflicts of interest may cause true scientific corruption to go unnoticed.

We could start by abandoning the inquisitorial attitude with which CFIs are judged, trying instead to engage in a true dialogue among all stakeholders. It would also help if we stopped pretending that money is not one of the most powerful motivators to push innovations in healthcare. Let us instead accept that most financial interests do not represent a conflict as a matter of course and that the influence of money is negative only if it leads to scientific fraud—the one infidel we need to burn at the crusader's stake.