

Presidenza del Consiglio dei Ministri



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

24 aprile 2009

PRESENTAZIONE

Il Comitato Nazionale per la Bioetica nel parere “Problemi bioetici nella sperimentazione clinica con disegno di non inferiorità” esamina le sperimentazioni cliniche aventi ad oggetto farmaci che non presentano un “valore aggiunto” in termini di maggior efficacia o minore tossicità rispetto a farmaci esistenti in commercio. Si tratta di sperimentazioni che, a differenza dei disegni di “superiorità” o di “equivalenza”, presentano alcune problematiche di rilevanza bioetica.

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).

Il CNB sottolinea l’inadeguatezza della giustificazione sul piano scientifico e sul piano etico delle sperimentazioni di “non inferiorità” richiamando la ridotta validità scientifica della ricerca, dell’interesse metodologico-clinico e della garanzia definitiva di efficacia (assicurata invece dai farmaci già sperimentati e disponibili in commercio), il potenziale “conflitto di lealtà” da parte del medico che ha l’obbligo primario di offrire al paziente una terapia idonea e di provata efficacia (non garantita dai farmaci proposti nello studio rispetto ai trattamenti standard), la mancanza di trasparenza nell’ambito del consenso informato da parte del soggetto che si sottopone alla sperimentazione nei cui confronti di sovente non si danno sufficienti informative circa la natura dello studio che si intende condurre.

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 gruppo di lavoro è stato coordinato dal Prof. Silvio Garattini e composto dai Proff. Luisella Battaglia, Adriano Bompiani, Stefano Canestrari, Cinzia Caporale, Maria Luisa Di Pietro, Laura Guidoni, Luca Marini, Assunta Morresi, Demetrio Neri, Andrea Nicolussi, Monica Toraldo di Francia e Giancarlo Umani Ronchi. Il parere redatto dal Prof. Silvio Garattini con il contributo dei membri del gruppo di lavoro (e in particolare dei Proff. Adriano Bompiani e Demetrio Neri) è stato discusso nella riunione plenaria il 24 aprile 2009 ed approvato all’unanimità dei presenti (Proff. Amato, Battaglia, Bompiani, Canestrari, Dallapiccola, d’Avack, Da Re, Di Pietro, Di Segni, Fattorini, Flamigni, Forleo, Garattini, Isidori, Mancina, Morresi, Neri, Nicolussi, Proietti, Toraldo di Francia, Umani Ronchi, Zuffa).

Il Presidente
Prof. Francesco Paolo Casavola

DOCUMENTO

Introduzione

La sperimentazione clinica dei farmaci, secondo le regole presenti in tutti i Paesi industrializzati, è possibile quando è sostenuta da un adeguato razionale desunto da studi *in vitro* ed *in vivo* in varie specie animali che ne stabiliscano la potenziale efficacia terapeutica e l'eventuale rischio di tossicità. Classicamente nella sperimentazione clinica si identificano tre fasi: la fase 1 o della tollerabilità che determina la dose massima somministrabile per un determinato periodo di tempo; la fase 2 o dell'efficacia preliminare e la fase 3 che ha il compito fondamentale di stabilire il rapporto beneficio-rischio e quindi il ruolo del nuovo farmaco nella terapia; a questa segue una fase 4 che ha luogo dopo la commercializzazione ed esercita il monitoraggio degli effetti tossici.

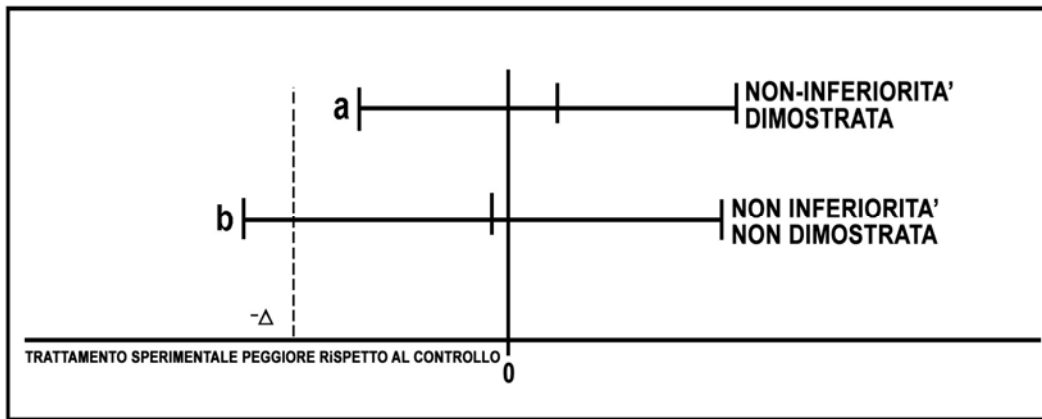
La fase 3 è quindi fondamentale per l'approvazione di nuovi farmaci e consiste attualmente di due studi clinici controllati e randomizzati (RCT), in cui il confronto può essere effettuato rispetto al placebo oppure a un farmaco di riferimento per l'indicazione che è oggetto dello studio.

Ogni studio clinico dovrebbe porre una domanda importante, cui si dovrebbe rispondere in modo conclusivo, tenendo sempre presente che l'obiettivo è il beneficio per il paziente. Poiché la Dichiarazione di Helsinki stabilisce che il placebo non può essere utilizzato nel caso in cui esista già un farmaco disponibile (e validato contro placebo) per una determinata indicazione, di solito i confronti si eseguono fra un nuovo farmaco e un farmaco di riferimento, utilizzato con posologia ottimale. Si deve tuttavia sottolineare che la legge europea istitutiva dell'ente regolatorio europeo, EMEA, non richiede confronti ma stabilisce che un nuovo farmaco debba essere valutato sulla base di tre caratteristiche: qualità, efficacia e sicurezza (1). Non è quindi necessario dimostrare per un nuovo farmaco un "valore aggiunto".

Nella realizzazione di un RCT si possono utilizzare tre diversi disegni: un disegno di superiorità oppure di equivalenza o di non inferiorità. La letteratura scientifica riporta nel corso dell'ultimo decennio un considerevole aumento degli RCT con disegno di "non-inferiorità". Appare perciò importante analizzare le implicazioni bioetiche di questa metodologia impiegata nella sperimentazione dei farmaci nell'uomo.

Definizione di non-inferiorità

La non-inferiorità è una sorta di similarità entro certi limiti predefiniti. Il limite è rappresentato dal livello di inferiorità considerato tollerabile per il nuovo farmaco rispetto allo standard di riferimento. Questa arbitraria differenza in termini di perdita di efficacia si definisce "margine di non-inferiorità" o "delta". Come illustrato dalla figura, la non-inferiorità si considera stabilita quando l'intervallo di confidenza al 95% dell'effetto del nuovo farmaco non supera il limite di inferiorità prestabilito.



Lo zero, rappresenta l'effetto terapeutico del farmaco di riferimento;
 $-\Delta$, rappresenta la perdita di efficacia accettabile per stabilire la "non-inferiorità";
 a e b, rappresentano l'effetto terapeutico e i limiti di confidenza al 95% di due prodotti sperimentali.

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. Così se il margine di non-inferiorità è posto a 7.5%, una maggiore incidenza di eventi gravi – ad esempio il 7% invece del 5% riscontrato attualmente per il comparatore – costituito in genere dal farmaco correntemente utilizzato in terapia – non è considerato sufficiente per marcare una differenza tra il nuovo e il vecchio trattamento. Il nuovo farmaco sarà considerato non-inferiore al vecchio anche se tra 1000 pazienti trattati con il primo si possono verificare 20 morti o eventi gravi in più rispetto a quest'ultimo.

Ragioni addotte per giustificare gli studi di non-inferiorità

Una ragione di solito avanzata è quella che possono essere pazienti che non rispondono ai trattamenti standard e i prodotti con attività simile a questi possono rappresentare utili alternative. Lo scopo è ragionevole, ma l'approccio no. Qual è infatti il razionale di stabilire la non-inferiorità di questi prodotti nella popolazione generale dei pazienti? Se il loro target sono i non-responder ai trattamenti disponibili, perché non verificare la loro superiorità rispetto ai farmaci poco efficaci in questo sottogruppo di pazienti? Quest'ultimo approccio terrebbe conto degli interessi dei pazienti, ma non di quello delle ditte farmaceutiche che aspirano a un mercato tanto più vasto possibile e non solo a una fetta di questo, rappresentata da un sottogruppo di pazienti. In altre parole, selezionati i pazienti resistenti ad un determinato farmaco, si dovrebbe valutare il nuovo farmaco solo su questi pazienti, anziché eseguire uno studio di non-inferiorità.

Un'altra ragione che si adduce è che i farmaci non-inferiori dal punto di vista dell'efficacia possono essere migliori dal punto di vista della sicurezza.

Si deve però osservare che in linea generale gli RCT non hanno la potenza statistica per osservare un differente profilo di tossicità. Nel caso in cui fosse possibile, data la numerosità dei pazienti o l'alta frequenza dei sintomi tossici, valutare la tossicità lo studio non sarebbe più di "non-inferiorità" ma diventerebbe di superiorità rispetto alla sicurezza.

La “non-inferiorità” viene in parecchi casi giustificata quando un nuovo farmaco ha caratteristiche che facilitano l’aderenza (compliance) al trattamento da parte del paziente. Ad esempio è certamente più comodo per il paziente un farmaco che si somministra una volta alla settimana rispetto ad uno che richiede tre somministrazioni al giorno. Tuttavia se questa facilitazione comporta un’aderenza davvero migliore anche il risultato clinico dovrebbe essere migliore (non “non peggiore”) e quindi si dovrebbe utilizzare un disegno di superiorità.

Anche l’evenienza – peraltro mai verificatasi – in cui un farmaco non-inferiore dal punto di vista terapeutico fosse reso disponibile a un prezzo inferiore sarebbe difficile da accettare. Infatti per provare che un possibile minore beneficio nei singoli pazienti è compensato dal maggiore vantaggio dovuto a un uso più allargato del nuovo farmaco nella popolazione generale sarebbero necessari studi molto più vasti e di più lungo termine rispetto ai trial di non-inferiorità. Questi esempi suggeriscono che qualsiasi questione di rilevanza pratica per i pazienti richiede un test di superiorità. Il test di superiorità, si verifichi o no l’ipotesi che si propone, fornisce informazioni circa la collocazione del nuovo farmaco nel contesto dei trattamenti esistenti. Il test di non-inferiorità, invece, sembra rispondere solo alle esigenze dell’industria farmaceutica, assicurando al nuovo farmaco una collocazione sul mercato indipendentemente dal suo valore rispetto ai farmaci già disponibili.

Dal punto di vista dell’industria, provare la non-inferiorità di nuovi prodotti è meno rischioso che mirare a stabilire la loro superiorità. Se il test di superiorità fallisce, il prodotto può derivarne un danno di immagine, anche se quel risultato in realtà può fornire utili informazioni a medici e pazienti. Gli studi di non-inferiorità mirano invece a non riconoscere possibili differenze (che potrebbero inibire al nuovo prodotto l’accesso al mercato) piuttosto che evidenziarle (in modo da definire meglio il cosiddetto “place in therapy” del nuovo prodotto). Una documentazione di non-inferiorità lascia il prodotto in una sorta di limbo: la sua collocazione tra gli altri trattamenti disponibili non è definita, ma quella sul mercato è comunque assicurata.

Un esempio dell’uso del limite di “non inferiorità”

Oltre che meno rischioso dal punto di vista dell’immagine, è anche più semplice e meno dispendioso dimostrare la non-inferiorità rispetto alla superiorità, come dimostrato dal caso esemplare, quantunque estremo, dello studio COMPASS (2) che ha reclutato 30 volte meno pazienti rispetto ai trial di superiorità che avevano sottoposto a verifica la stessa ipotesi (3-5).

Quanto più largo il limite di non-inferiorità stabilito, cioè il peggior risultato designato come area di non-inferiorità, tanto più limitato è il campione necessario per il test dell’ipotesi. Quanto più piccolo il campione, tanto minore l’investimento richiesto per condurre il trial e tanto più grande la possibilità di non evidenziare una possibile differenza e concludere per la non-inferiorità. Questo ha condotto all’adozione di ipotesi estreme: lo studio COMPASS, ad esempio, considerava il trombolitico saruplase equivalente alla streptochinasi nel trattamento dell’infarto miocardico acuto anche se nel gruppo con saruplase si fosse verificato il 50% in più di decessi rispetto al gruppo di controllo (2). In termini assoluti ciò significa considerare saruplase efficace e sicuro tanto quanto la streptochinasi anche se ci fossero 35 morti in più rispetto alle 70

attese ogni 1000 pazienti trattati. Il test di questa discutibile ipotesi richiederebbe soltanto 3000 pazienti in un'epoca in cui verificare la superiorità di attivatori tissutali del plasminogeno sulla streptochinasi coinvolge oltre 90.000 pazienti in tre grandi studi clinici randomizzati (3-5). Oltre che paradossale l'ipotesi, risultati di studi come il COMPASS destano perplessità per l'ampiezza degli intervalli di confidenza. Talvolta l'ampiezza degli intervalli è tale che ciò che è considerato non-inferiore da un punto di vista statistico non può esserlo da un punto di vista clinico, come nel caso dei confronti tra trombolitici (6) antidepressivi (7), etc.

Da quanto detto emergono alcuni profili di criticità ai fini della valutazione etica dei protocolli di equivalenza o non inferiorità, che ora vengono approfondite alla luce delle normative nazionali e internazionali che regolano la ricerca biomedica sugli esseri umani (8, 9).

Ulteriori criticità nei disegni di non-inferiorità

Una obiezione agli studi di non-inferiorità riguarda la giustificazione della ricerca. In tutti i documenti nazionali e internazionali in tema di ricerca biomedica sugli esseri umani viene riconosciuta, come prima e necessaria (ancorché non sufficiente) condizione per l'accettabilità etica di una ricerca, la sua qualità scientifica. Una ricerca carente sotto l'aspetto della qualità scientifica è, per ciò stesso, inaccettabile dal punto di vista etico, come già affermato, ad esempio, da questo Comitato nel documento sulla Sperimentazione dei farmaci (1992), dove anzi si afferma molto recisamente che ricerche che perseguono "obiettivi marginali o futili" vanno respinte. Il tema è stato ampiamente discusso in letteratura, anche perché non è certo possibile affermare che vadano effettuate solo quelle ricerche che si propongano obiettivi scientifici di grande portata o capaci di generare nuove conoscenze di rilevanza universale. Qualità scientifica può essere riconosciuta anche a ricerche di portata più limitata, capaci di apportare informazioni settoriali, ma puntuali, ancora non disponibili al sapere scientifico. Per usare una terminologia consolidata, queste ricerche possono avere un "valore" inferiore a quelle di portata più generale, ma non per questo essere di inferiore "validità" scientifica.

Esistono ancora molti problemi tecnici difficili da risolvere quando l'ottica con cui guardare ai problemi è quella dell'interesse pubblico. Il margine entro cui si accetta la non-inferiorità è difficile da stabilire perché è impossibile, soprattutto per importanti malattie, accettare l'idea di rinunciare anche solo a una piccola parte del beneficio indotto dal farmaco di riferimento. Il rischio è che il farmaco considerato "non inferiore" venga in seguito utilizzato come standard per un altro studio di non-inferiorità, erodendo in questo modo i progressi fatti dalla medicina. E' possibile che questi passaggi permettano l'autorizzazione di farmaci che alla fine non sono più distinguibili dal placebo un fenomeno noto con il termine di bio-creep (10). In ogni caso l'apparente perdita di efficacia può essere maggiore di quanto ipotizzato dal momento che l'effetto del trattamento standard include quello del placebo: infatti se il trattamento standard previene il 30% degli eventi attesi e il limite di non-inferiorità adottato consente al nuovo farmaco di prevenirne soltanto il 20%, l'apparente perdita di efficacia è pari a un terzo, ma può essere la metà se l'effetto placebo garantisce il 10% dell'effetto totale. Gli studi di non-inferiorità in tal modo espongono i pazienti a esperimenti clinici senza alcuna garanzia che il farmaco

sperimentale non sia peggiore del trattamento standard e senza alcun tentativo di verificare se magari non sia migliore.

La metodologia della non-inferiorità assume che i pazienti su cui viene valutato il farmaco di riferimento siano sovrapponibili a quelli su cui tale farmaco era stato originalmente valutato. Nonostante le molte regole introdotte (11) tale uniformità è molto difficile da realizzare come dimostrato recentemente da uno studio che ha condotto due sperimentazioni rigorosamente eguali e contemporanee in cui il placebo ha dato luogo a risultati poco sovrapponibili fra loro (12). Infine negli studi di non-inferiorità viene premiata una condotta poco rigorosa: infatti quanto più esiste poca aderenza alla terapia e abbandono dello studio da parte dei pazienti tanto più aumenta la variabilità e quindi la possibilità di dimostrare la non-inferiorità (13).

Nella pratica una valutazione degli studi di non-inferiorità ha dimostrato che su 383 studi esaminati nel 64% dei casi si poteva stabilire l'inferiorità solo se la differenza era maggiore del 50% rispetto al farmaco di riferimento e nel 84% dei casi solo se la differenza era superiore al 25% (14). Una valutazione più recente ha stabilito che solo nel 4% degli studi di non-inferiorità considerati era stata data una giustificazione per la scelta del margine; inoltre nel 50% dei casi erano stati impiegati test statistici inadeguati (15).

Un ulteriore profilo di criticità attiene a un problema ben noto e, già a partire dalla Dichiarazione di Helsinki, oggetto di approfondimento: il potenziale "conflitto di lealtà" che può ingenerarsi a causa del doppio ruolo assunto dal medico quando effettua una ricerca nell'ambito della terapia: è appena il caso di ricordare che obbligo primario del medico è quello di offrire al paziente la più idonea terapia tra quelle di provata efficacia per la sua patologia. Ora, nel caso dei protocolli di non inferiorità, il medico programmaticamente conferisce a una parte dei suoi pazienti un trattamento che risulterà, nel migliore dei casi, non inferiore a quello di confronto.

Non è etico coinvolgere pazienti in studi di non-inferiorità

Quale tipo di etica legittima un approccio che sembra nascondere le differenze anziché metterle in luce? Gli studi di non-inferiorità sono privi di giustificazione etica perché non offrono nessun vantaggio ai pazienti, attuali o futuri. Essi deliberatamente rinunciano a considerare gli interessi dei pazienti a favore di quelli commerciali. Questo tradisce il sostanziale accordo che si stabilisce tra pazienti e ricercatori in qualsiasi corretto consenso informato, che presenta la randomizzazione come unica soluzione etica per dare risposta a una reale incertezza clinica. Gli studi di non-inferiorità mirano solo a millantare qualche efficacia, ma senza fornire prove definitive di essa. Nel testo del consenso informato non è mai chiarito ai pazienti di che cosa voglia dire uno studio di non inferiorità. Pochi pazienti acconsentirebbero a partecipare allo studio se il messaggio nel modulo che ne chiede il consenso informato fosse posto chiaramente: perché un paziente dovrebbe accettare un trattamento che nella migliore delle ipotesi non è peggiore, ma in realtà potrebbe essere meno efficace o sicuro di quelli disponibili? Perché i pazienti dovrebbero partecipare a un test randomizzato che offrirà loro solo risposte dubbie dal momento che la non-inferiorità include la possibilità di un esito peggiore? (16). Nell'attuale sperimentazione clinica il paziente ha la possibilità di confidare nell'azione dei Comitati etici che debbono approvare i protocolli. E' bene che i Comitati etici si

rendano conto della metodologia con cui vengono disegnati gli studi clinici controllati. 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.

Vale la pena ricordare che il DM 18 marzo 1998 (rinforzato dal DM 12 maggio 2006) che reca le Linee guida per l’istituzione e il funzionamento dei Comitati etici afferma al punto 3.7.6: “Poiché il consenso informato rappresenta una forma imperfetta di tutela del soggetto, l’ottenimento del consenso informato non è una garanzia sufficiente di eticità e non esime il Comitato dalla necessità di una valutazione della sperimentazione”. Non è dunque possibile giustificare l’eticità di un protocollo di non inferiorità soltanto appellandosi al fatto che il paziente è stato perfettamente informato sul razionale, gli obiettivi, i rischi e i benefici della sperimentazione, aspetti che il Comitato etico non può che valutare alla luce dei documenti allegati alla domanda di autorizzazione. Resterebbe pur sempre la necessità di una valutazione globale, che non può non prendere in considerazione le carenze dei protocolli di non-inferiorità sotto gli aspetti prima considerati.

Conclusioni

Gli studi di non-inferiorità disattendono entrambe le indicazioni che servono da guida per disegnare buoni studi clinici, ovvero “poni una domanda importante; e dà ad essa una risposta metodologicamente affidabile” (17). La domanda importante è quella vera per il paziente, cioè quella che affronta un problema clinico reale. Ma uno studio pianificato per verificare se un farmaco è “non peggiore” rispetto ai trattamenti standard, senza nessun interesse per alcun valore aggiunto, non pone alcuna domanda clinicamente rilevante. Tale studio riduce solo i costi di ricerca e sviluppo del prodotto e i rischi per la sua immagine commerciale, senza curarsi dell’interesse dei pazienti. La randomizzazione non dovrebbe neppure essere consentita in una tale situazione, perché non è etico affidare al caso la possibilità che un paziente riceva un trattamento che nella migliore delle ipotesi è simile a quello che comunque avrebbe ricevuto ma potrebbe anche ridurre gran parte dei vantaggi che in precedenza gli erano assicurati dai trattamenti correnti. Si auspica che nel testo del consenso informato sia spiegato il concetto di non inferiorità. Riguardo all’affidabilità dell’approccio metodologico e quindi della risposta, l’incertezza che circonda la conclusione di non-inferiorità è difficile da accettare: per quanto piccolo, l’aumento del rischio relativo comporta inevitabilmente un inaccettabile eccesso di eventi avversi nella popolazione dei pazienti. A volte il rischio può risultare significativamente più alto nel gruppo sottoposto al trattamento sperimentale, senza che tutto ciò riesca a smentire la non-inferiorità di tale trattamento (13).

In definitiva, il Comitato Nazionale per la Bioetica raccomanda che gli studi di non-inferiorità siano illustrati con maggior trasparenza e analizzati con attenzione da parte dei Comitati etici, che devono vigilare in modo particolare affinché gli interessi del paziente non siano subordinati ad altri interessi, inclusi quelli commerciali dello sponsor.

Bibliografia

European Parliament, The Council European Union, *Regulation (EC) No 726/2004 of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency*, http://europe.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/review/doc/final_publ/reg_2004_726_20040430_en.pdf. 2004; last access 4 June 2007

Tebbe U., Michels R., Adgey J., Boland J., Caspi A., Charbonnier B., et al., *Randomized, double-blind study comparing saruplase with streptokinase therapy in acute myocardial infarction: the COMPASS Equivalence Trial. Comparison Trial of Saruplase and Streptokinase (COMASS) Investigators*, in "J. Am. Coll. Cardiol.", 1998, 31, pp. 487-93

GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), *A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12, 490 patients with acute myocardial infarction*, in "Lancet", 1990, 336, pp. 65-71

ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, *A randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction*, in "Lancet", 1992, 339, pp. 753-70

The Gusto Investigators, *An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction*, in "N. Engl. J. Med.", 1993, 329, pp. 673-82

Bertele V., Torri V., Garattini S., *Inconclusive messages from equivalence trials in thrombolysis*, in "Heart", 1999, 81, pp. 675-6

Barbui C., Violante A., Garattini S., *Does placebo help establish equivalence in trials of new antidepressants?*, in "Eur. Psychiatry", 2000, 15, pp. 268-73

EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use, *Guidelines on the choice of non-inferiority margin*, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/215899en.pdf>

EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use, *Points to consider on switching between superiority and non-inferiority*, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/048299en.pdf>

Fueglistaler P., Adamina M., Guiller U., *Non-inferiority trials in surgical oncology*, in "Ann. Surg. Oncol.", 2007, 14, pp. 1532-9

Piaggio G., Elbourne D.R., Altman D.G., Pocock S.J., Evans S.J., *Reporting of non inferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement*, in "JAMA", 2006, 295, pp. 1152-60

Bingham C.O. 3rd, Sebba A.I., Rubin B.R., Ruoff G.E., Kremer J., Bird S., et al., *Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies*, in "Rheumatology", Oxford 2007, 46, pp. 496-507

Spalawinski J., Kuzniar J., *Clinical trials: active control vs placebo--what is ethical?*, in "Sci. Eng. Ethics", 2004, 10, pp. 73-9

Moher D., Dulnerg C.S., Wells G.A. *Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials*, in "JAMA", 1994, 272, pp. 122-4

Le Henanff A., Giraudeau B., Baron G., Ravaud P., *Quality of reporting of non-inferiority and equivalence randomized trials*, in "JAMA", 2006, 295, pp. 1147-51

Garattini S., Bertele V., Li Bassi L., *How can research ethics committees protect patients better?*, in "BMJ", 2003, 326, pp. 1199-201

Yusuf S., Collins R., Peto R., *Why do we need some large, simple randomized trials?*, in "Stat. Med.", 1984, 3, pp. 409-22