

# ASSAIGS CLÍNICS DE NO INFERIORITAT: QUÈ SÓN I QUAN S'HAURIEN D'UTILITZAR

Andrea Molina Nadal<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària. Gerència del Medicament, Servei Català de la Salut.

## Resum

*En els darrers anys ha augmentat molt el nombre d'assaigs clínics amb disseny principal de no inferioritat, sobretot en les àrees de malalties infeccioses, patologia cardiovascular i oncologia. L'objectiu d'aquest tipus d'assaig és demostrar que les diferències entre el tractament experimental i el tractament que s'utilitza com a control no són superiors a una determinada magnitud prefixada (marge de no inferioritat, el qual ha d'estar ben justificat). Si això es compleix, es pot concloure que el tractament experimental no és inferior al tractament control. Idealment, s'ha d'utilitzar com a grup control l'estàndard de tractament de la patologia que s'està tractant.*

*Aquest tipus d'assaig bàsicament es recomana per a fàrmacs que no s'espera que siguin més eficaços que els fàrmacs ja existents, però que podrien presentar potencials avantatges en seguretat, pauta de tractament (via d'administració, durada, necessitat de seguiment, etc.) o costos.*

*A més, últimament els assaigs amb disseny de no inferioritat també s'estan utilitzant per avaluar la seguretat de nous fàrmacs (per exemple, en els assaigs de seguretat cardiovascular dels nous hipoglucemians respecte a placebo).*

*Els assaigs de no inferioritat tenen algunes particularitats que és important conèixer per a una interpretació adequada i contextualitzada dels resultats.*

**Paraules clau:** assaig clínic, no inferioritat, marge de no inferioritat, tractament estàndard.

## Introducció

La investigació clínica amb fàrmacs permet generar coneixement de qualitat amb l'objectiu de proporcionar eines terapèutiques que millorin les ja disponibles i que contribueixin a la prevenció, alleujament i curació de les malalties, i a la millora de la qualitat de vida de la població. D'entre les diferents formes d'investigació clínica, l'assaig clínic aleatoritzat i controlat és el que genera una evidència científica més robusta i fiable.<sup>1,2</sup>

Clàssicament, els assaigs clínics s'han dissenyat per demostrar que un nou tractament és superior al tractament que s'utilitza

com a comparador o a un placebo (assaigs clínics de superioritat). L'objectiu d'aquest tipus d'assaigs és detectar diferències entre tractaments per, posteriorment, poder contextualitzar-les en funció de la significació estadística i la rellevància clínica de la magnitud dels resultats observats.<sup>3</sup>

En els últims anys ha augmentat substancialment el nombre d'assaigs clínics de no inferioritat, l'objectiu dels quals és demostrar principalment que el tractament experimental és tan eficaç com el comparador.<sup>3</sup> Aquest increment probablement s'explica per la dificultat de desenvolupar fàrmacs que aportin un valor terapèutic afegit en termes d'eficàcia respecte als

fàrmacs ja disponibles i pels criteris d'autorització de nous medicaments per part de les agències reguladores que exigeixen demostrar un balanç benefici-risc positiu, independentment de si aporten o no un benefici incremental davant d'altres opcions terapèutiques ja autoritzades.

La declaració CONSORT, en la seva versió de 2010, va incloure un annex per fer referència als assaigs de no inferioritat i per recollir les particularitats necessàries a l'hora de publicar-los (vegeu la taula 1).<sup>4,5</sup>

## Què són i quan són adequats els assaigs clínics de no inferioritat?

Els assaigs clínics de no inferioritat es dissenyen amb la intenció de mostrar que, per a una determinada patologia, un tractament no és inferior a un altre. Malgrat que es recomana utilitzar com a control el tractament estàndard per a la patologia que s'està tractant, sovint es fan assaigs en els quals el comparador no és el tractament d'elecció actual. Això és una limitació important que dificulta l'extrapolació dels resultats a la pràctica clínica.

Hi ha diferents situacions on pot ser útil realitzar aquest tipus d'assaig:<sup>6-9</sup>

- Noves formes farmacèutiques o formes galèniques de fàrmacs ja disponibles quan no és possible realitzar estudis de bioequivalència (per exemple, per a presentacions d'alliberament sostingut o per a formes tòpiques).

Exemple: el palmitat de paliperidona trimestral (primer antipsicòtic d'administració trimestral) disposa d'un assaig clínic de no inferioritat respecte al palmitat de paliperidona mensual.<sup>10</sup> Es tracta d'una nova forma farmacèutica d'un principi actiu ja comercialitzat, per la qual cosa no és esperable més eficàcia.

- Nous fàrmacs per a patologies per a les quals no és ètic l'ús d'un placebo com a comparador perquè es disposa ja d'un tractament. En aquests casos seria important disposar d'un assaig clínic de superioritat per avaluar el valor afegit del nou tractament.

Exemple: el gefitinib és un inhibidor de la tirosina-cinasa autoritzat per al tractament del càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic. Disposava d'un assaig clínic de no inferioritat respecte a la quimioteràpia convencional (combinació de carboplatí amb paclitaxel), que era la teràpia estàndard per a aquest tipus de càncer fins a l'arribada dels tractaments dirigits.<sup>11</sup>

- Nous fàrmacs que no s'espera que siguin més eficaços que el tractament estàndard, però que podrien presentar potencials avantatges en seguretat, pauta de tractament (via d'administració, durada del tractament, necessitat de seguiment, etc.) o costos (alternatives més eficients que poden promoure la competència).

Exemple: l'apixaban és un anticoagulant oral directe l'autorització del qual se sustenta en un assaig clínic de no inferioritat respecte a warfarina.<sup>12</sup> S'ha utilitzat aquest disseny perquè ja es disposa d'un tractament com la warfarina que és altament eficaç. L'apixaban requereix d'un seguiment menys intensiu quant a necessitat de controls periòdics que

podria suposar un avantatge pràctic respecte a la warfarina si es demostra que no és inferior en la prevenció d'esdeveniments tromboembòlics.

D'altra banda, aquest tipus de disseny també s'està emprant en assaigs clínics que tenen com a objectiu principal demostrar la seguretat d'un nou fàrmac respecte a un grup control, que tant pot ser un altre fàrmac com un placebo (vegeu l'apartat específic dels assaigs de seguretat cardiovascular dels nous hipoglucèmians).

## Selecció del marge de no inferioritat

Una de les premisses bàsiques d'aquest tipus d'assaig clínic és que les diferències entre el nou tractament i el comparador no són superiors a una magnitud fixada prèviament. Aquesta magnitud és el marge de no inferioritat, també anomenat valor delta ( $\delta$  o  $\Delta$ ), i s'ha de definir *a priori*. Indica com d'inferior es permet que sigui el nou tractament respecte al comparador.<sup>9,13,14</sup>

Per exemple, en un assaig per demostrar la no inferioritat de celecoxib respecte a naproxèn en la incidència d'esdeveniments cardiovasculars majors en població amb risc cardiovascular baix, es va fixar com a diferència màxima per considerar la no inferioritat fins a un 40% més d'esdeveniments amb celecoxib (*hazard ratio* [HR] d'1,4). Si la HR > 1,4 significa que el risc d'esdeveniments cardiovasculars amb celecoxib respecte al risc amb naproxèn és major que el 40% i, per tant, no es pot concloure la no inferioritat.<sup>15</sup>

La selecció d'aquest marge és clau i representa un dels principals reptes dels assaigs de no inferioritat atès que no hi ha un valor universal i, per tant, s'ha d'individualitzar en funció de la patologia i del tipus de fàrmac. Les agències reguladores, com l'Agència Europea del Medicament (EMA), orienten sobre com s'ha de triar aquest marge, però no indiquen valors concrets.<sup>6</sup>

La definició d'aquest marge es basa en una combinació entre el criteri clínic i l'anàlisi estadística de la millor evidència d'eficàcia disponible del tractament que s'utilitza com a comparador enfront de placebo. Així doncs, és necessari fer una revisió de l'evidència científica per identificar assaigs clínics o metanàlisis que avaluin l'eficàcia del comparador. Posteriorment, cal aplicar el judici clínic per decidir quin percentatge del mínim efecte del tractament control respecte a placebo s'ha de preservar per poder considerar el nou tractament com a no inferior.<sup>14</sup>

Per exemple, a l'assaig clínic de dabigatran respecte a warfarina es van utilitzar les dades provinents d'una metanàlisi dels antagonistes de la vitamina K. El marge es va definir amb la intenció de preservar almenys el 50% de la mínima eficàcia estimada per a la warfarina respecte a placebo en la prevenció dels ictus en pacients amb fibril·lació auricular.<sup>16</sup> És habitual utilitzar aquesta fracció del 50% en assaigs clínics de l'àmbit cardiovascular.

Com més gran és el marge, més fàcil és concloure la no inferioritat i més risc hi ha de considerar com a similar un tractament que realment és pitjor que el comparador.<sup>4</sup> A més, com més ampli és aquest marge, més es redueix la mida mostral de l'assaig i més fàcil és dur-lo a terme. Amb l'exemple del celecoxib i el naproxèn, si s'hagués fixat com a marge de no inferioritat una HR d'1,50, s'haurien d'incloure menys pacients a l'assaig i seria més

fàcil concloure la no inferioritat, però podria ser qüestionable que un excés d'esdeveniments d'un 50% pugui ser considerat clínicament no inferior.

## Consideracions sobre la metodologia d'aquests assaigs

Que un fàrmac sigui no inferior a un altre no implica per se que els dos siguin més eficaços que el placebo, per tant, una altra de les premisses d'aquest tipus d'assaig és que el fàrmac del grup control té un efecte. En els casos en els quals sigui possible des d'un punt de vista ètic, i especialment per a patologies amb tendència a la millora espontània o quan la mesura de l'efecte és poc sensible (per exemple, en el dolor o la rinitis), l'EMA proposa valorar la idoneïtat d'incloure un tercer braç amb placebo amb l'objectiu de comparar el seu efecte amb el dels dos tractaments actius. Quan no hi ha un placebo, els assaigs de no inferioritat han de ser el més similars possible als assaigs que comparen el comparador amb placebo. En aquest sentit, cal comprovar que la població, el braç control i les variables utilitzades són equiparables a les que es van fer servir en els assaigs per establir l'eficàcia del comparador respecte a placebo.<sup>4,6,7,9</sup>

Els resultats dels assaigs clínics sempre es poden avaluar en diferents poblacions (tots els pacients inclosos a l'assaig, els pacients que reben almenys una dosi del fàrmac, els pacients que finalitzen l'assaig, etc.). En el cas concret dels assaigs de no inferioritat, tot i la importància de realitzar l'anàlisi en la població per protocol (PP)<sup>1</sup> atesa la seva major sensibilitat per detectar diferències entre tractaments, les agències reguladores també recomanen disposar de l'anàlisi en la població per intenció de tractar (ITT)<sup>2</sup> amb l'objectiu d'augmentar la robustesa dels resultats.<sup>3,7,8,13</sup>

## Interpretació dels resultats

Per a la valoració dels resultats és important disposar de l'efecte observat en cada grup de tractament i de la diferència entre tractaments. La diferència d'efecte s'ha de calcular amb un estimador central i s'ha d'indicar la seva precisió amb els intervals de confiança (IC). Els marges superior i inferior dels intervals de confiança de l'estimador en relació amb el valor delta (marge de no inferioritat) és el que permet concloure si s'assoleix o no la no inferioritat del tractament experimental respecte al comparador (vegeu la figura 1). Segons el tipus de variable, s'ha de comparar el valor del límit inferior o del límit superior de l'interval de confiança amb el marge preestablert.

Encara que la hipòtesi principal en aquests assaigs és la no inferioritat, alguns n'avaluen també la superioritat del tractament experimental quan s'assoleix la no inferioritat. Aquesta aproximació és vàlida des d'un punt de vista estadístic, però és important que l'anàlisi de superioritat estigui preespecificada i que es

realitzi en la població ITT. Així mateix, abans de concloure que el tractament és clínicament superior, s'ha de valorar la qualitat de l'assaig, les seves limitacions i la magnitud absoluta i la rellevància clínica de les diferències observades.<sup>3,7</sup>

A tall d'exemple, en l'assaig de no inferioritat del celecoxib respecte al naproxèn esmentat anteriorment, el resultat obtingut va ser una HR de 0,93 (IC 95% de 0,76 a 1,13). Atès que el límit superior de l'interval de confiança és inferior al marge preestablert de no inferioritat (1,4), es pot concloure la no inferioritat de celecoxib enfront de naproxèn per a aquesta variable i en la població avaluada. Tot i que estava preespecificada l'anàlisi de superioritat, aquesta no s'assoleix perquè l'interval de confiança està entre 0,76 i 1,13 i, per tant, inclou l'1.<sup>15</sup>

Un altre cas és l'assaig de no inferioritat de la combinació bictegravir / emtricitabina / tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF) per al tractament del VIH respecte a la combinació dolutegravir / abacavir / lamivudina (DTG/ABC/3TC). La variable principal és el percentatge de pacients amb càrrega viral < 50 còpies/ml a la setmana 48, i el marge de no inferioritat es va fixar en 12 punts percentuals menys de pacients amb càrrega viral < 50 còpies/ml (-12%), d'acord amb les recomanacions de les agències reguladores. En el grup de BIC/FTC/TAF el percentatge de pacients amb càrrega viral indetectable va ser del 92,4%, i en el grup de DTG/ABC/3TC va ser del 93,0% (diferència -0,6% [IC 95% de -4,8% a 3,6%]). Es conclou la no inferioritat ja que el límit inferior de l'interval de confiança no excedeix el marge del -12% i no hi ha diferències estadísticament significatives entre els dos grups, atès que l'interval de confiança està entre -4,8% i 3,6% i, per tant, inclou el zero.<sup>17</sup>

## El cas concret dels assaigs de seguretat cardiovascular dels nous hipoglucemiant

Clàssicament, l'autorització per part de les agències reguladores de nous hipoglucemiant s'havia basat en assaigs de control glucèmic mitjançant la variable de reducció de l'HbA1c. Tot i que aquests estudis segueixen sent fonamentals per a la demostració de l'eficàcia, l'any 2008 l'FDA (de l'anglès, Food and Drug Administration) va modificar els requeriments per a l'autorització de nous medicaments per al tractament de la diabetis, de manera que, a més de demostrar l'eficàcia en la reducció de l'HbA1c, calia garantir que no s'associava a un augment del risc cardiovascular. Aquest canvi va venir motivat principalment per la publicació d'una metanàlisi que relacionava l'ús de la rosiglitazona amb l'increment del risc d'infart agut de miocardi i de la mortalitat cardiovascular,<sup>18</sup> i per la preocupació que es poguessin estar comercialitzant medicaments destinats a reduir la morbiditat i mortalitat cardiovascular associada a la diabetis que en realitat estiguessin incrementant el risc cardiovascular. Tot això ha ocasionat que en els últims anys s'hagin publicat molts estudis de seguretat cardiovascular, els quals tenen un disseny principal de no inferioritat.<sup>19,20</sup>

És important remarcar que l'objectiu d'aquests estudis és descartar que un nou hipoglucemiant s'associa a un risc cardiovascular inacceptable. Així doncs, la hipòtesi principal d'aquests és

1 PP: anàlisi en els subjectes que reben almenys una dosi del tractament i que no presenten violacions del protocol.

2 ITT: anàlisi en tots els subjectes aleatoritzats. Simula la pràctica clínica real i minimitza els biaixos de selecció de la població.

demostrar la no inferioritat del nou hipoglucemiant respecte a placebo, ambdós afegits al tractament estàndard, per a la variable principal d'incidència d'esdeveniments cardiovasculars majors (principalment la mort de causa cardiovascular, l'infart de miocardi no mortal i l'ictus no mortal). D'acord amb les instruccions de l'FDA, s'inclouen en aquests assaigs pacients amb un risc cardiovascular alt (diabetis de llarga evolució, edat avançada, insuficiència renal, antecedents de malaltia cardiovascular o presència de factors de risc cardiovascular).

En la majoria dels casos s'utilitza com a marge de no inferioritat el valor d'1,3 per al límit superior de l'interval de confiança de la HR; això s'interpreta com que s'accepta que el nou tractament tingui fins a un 30% d'increment del risc de patir un esdeveniment respecte a placebo per ser considerat no inferior a aquest. En alguns casos, l'FDA també accepta un marge de no inferioritat més ampli (HR d'1,8). Encara que aquests marges són els dictaminats per les agències reguladores, s'ha qüestionat si no és massa lax permetre la comercialització d'hipoglucemians que poden incrementar tant el risc enfront de placebo. Com hem dit anteriorment, com més gran és el marge més disminueix la mida de la mostra necessària i més fàcil és demostrar la no inferioritat.

Tots els assaigs publicats fins al dia d'avui han assolit l'objectiu principal de demostrar la no inferioritat respecte al grup control. Així doncs, en general es pot concloure que les noves famílies d'hipoglucemians són segures des d'un punt de vista cardiovascular. No obstant això, el fet que tots aquests estudis hagin estat tan mediàtics els últims anys es deu al fet que en algun d'ells s'ha assolit també la superioritat estadística en la variable principal.

Com s'ha comentat abans, des d'un punt de vista estadístic és possible avaluar la superioritat quan s'assoleix la no inferioritat. No obstant això, i sense entrar al detall de cadascun dels assaigs atès que ja han estat àmpliament revisats en les [avaluacions del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut](#), hi ha una sèrie d'aspectes que fan que els resultats s'hagin d'interpretar amb precaució i que hi hagi controvèrsia sobre el potencial benefici a nivell cardiovascular que s'ha postulat per a alguns d'aquests hipoglucemians. Les limitacions més importants d'aquests assaigs i de la seva interpretació són:

- S'han detectat modificacions importants dels protocols dels assaigs mentre aquests estaven en curs (canvis en la variable principal, augment de la mida de la mostra, etc.). Aquestes modificacions podrien haver influït en els resultats de superioritat observats.

- Un aspecte clau és que entre els dos grups de tractament no hi hagi més diferències que el fàrmac experimental. Per aquest motiu, els protocols instaven els investigadors a modificar i optimitzar el tractament hipoglucemiant de base i el d'altres factors de risc per assolir un nivell de control glucèmic similar per a tots els pacients. Tot i això, al final de l'assaig s'observa un pitjor control glucèmic en el grup placebo, la qual cosa podria influir en els pitjors resultats a nivell cardiovascular que s'han observat en els grups placebo d'alguns d'aquests assaigs en comparació amb el grup al qual se li afegia el tractament amb el nou hipoglucemiant.
- Estan dissenyats per poder concloure sobre l'objectiu principal i el resultat obtingut en la variable principal. Les anàlisis de les variables secundàries són exploratòries i els resultats han de ser confirmats en estudis dissenyats amb aquesta finalitat. S'estan duent a terme assaigs clínics per avaluar l'efecte d'aquests tractaments en l'empitjorament de la insuficiència cardíaca o la malaltia renal crònica, entre d'altres.
- I el més important, més enllà de la superioritat estadística, cal tenir en compte la magnitud de les diferències observades i la seva rellevància clínica. Per valorar això, s'han d'utilitzar mesures de reducció del risc absolut, com el RAR (reducció absoluta del risc) i el NNT (nombre necessari de pacients a tractar), en comptes de només les mesures de reducció relativa del risc. Quan es fa aquest exercici amb els resultats d'aquests assaigs, sovint s'observa que la magnitud del benefici clínic és limitada (RAR baixos, NNT alts).

El futur d'aquest tipus d'assaig és incert. Al març de 2020, l'FDA va eliminar la guia de 2008 on s'instava als laboratoris comercialitzadors d'hipoglucemians a fer estudis específics per avaluar la seguretat cardiovascular. Per substituir aquesta guia han publicat un document provisional, que està en període d'informació pública, en el qual consta la proposta de noves instruccions per avaluar la seguretat dels hipoglucemians. Ja no es demana disposar d'un assaig específic, sinó que es planteja fer l'avaluació de la seguretat cardiovascular a partir de la base de dades de seguretat de tots els assaigs del desenvolupament clínic, el qual ha d'incloure un nombre mínim de pacients segons el temps de seguiment i ha de garantir que hi ha representats els pacients d'edat avançada i amb comorbiditats.<sup>21</sup> La guia de l'EMA també està en revisió, però les recomanacions sobre l'avaluació de la seguretat cardiovascular en les quals no es considera imprescindible fer sempre un assaig específic per avaluar aquest aspecte no canvien.<sup>22</sup>

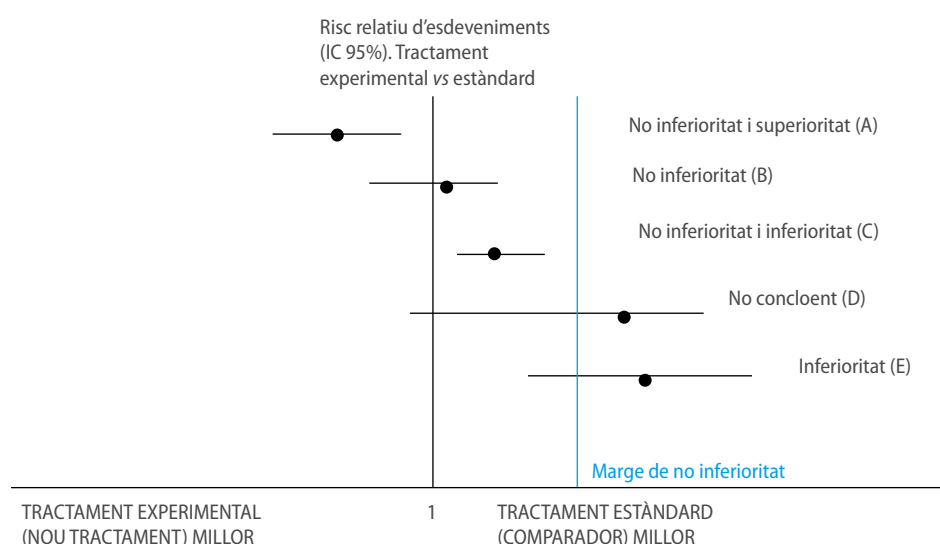
**Taula 1. Extensió de la declaració CONSORT 2010 amb la incorporació dels assaigs clínics aleatoritzats de no inferioritat i d'equivalència**

Secció/tema	Ítem	Llista de comprovació	Extensió per als assaigs de no inferioritat
Títol i resum	1a	Identificat com a assaig aleatoritzat en el títol	Identificat com a assaig aleatoritzat de no inferioritat en el títol
	1b	Resum estructurat del disseny, mètodes, resultats i conclusions de l'assaig	
<b>Introducció</b>			
Antecedents i objectius	2a	Antecedents científics i justificació	Justificació de l'ús del disseny de no inferioritat
	2b	Objectius específics o hipòtesis	Hipòtesi de no inferioritat, tot especificant el marge de no inferioritat i la justificació per a la selecció del marge
<b>Mètodes</b>			
Disseny de l'estudi	3a	Descripció del disseny de l'estudi, inclosa la raó d'assignació	
	3b	Canvis importants en el protocol després d'iniciar l'assaig, amb la corresponent justificació	
Participants	4a	Criteris d'inclusió	Especificar si els participants són similars als dels assaigs on es va establir l'eficàcia del tractament control
	4b	Centres i institucions on es van registrar les dades	
Intervencions	5	Intervencions detallades de cada grup per permetre la replicació de l'assaig	Especificar si el tractament control és idèntic (o molt similar) al dels assaigs on es va establir la seva eficàcia
Resultats	6a	Especificació <i>a priori</i> de les variables principals i secundàries i de la forma d'avaluar-les	Especificar per a quina variable es fa la hipòtesi de no inferioritat i si les hipòtesis per a les principals variables secundàries són de no inferioritat o de superioritat. Especificar si les variables són similars a les dels assaigs on es va establir l'eficàcia del tractament control
	6b	Canvis en les variables després d'iniciar l'assaig, amb la corresponent justificació	
Mida de la mostra	7a	Mètode de càlcul de la mida de la mostra	Especificar si la mida de la mostra s'ha calculat amb el criteri de no inferioritat
	7b	Si escau, exposar les anàlisis intermèdies previstes i les regles d'interrupció de l'assaig	Especificar per a quina variable està prevista l'anàlisi intermèdia i si es fa amb la hipòtesi de no inferioritat
Generació de seqüència d'aleatorització	8a	Mètode per generar la seqüència d'assignació aleatòria	
	8b	Tipus d'aleatorització	
Mecanisme d'ocultació de l'assignació	9	Mecanisme per implementar la seqüència d'assignació aleatòria, tot descrivint els passos realitzats per ocultar la seqüència	
Implementació de l'assignació	10	Qui genera la seqüència d'assignació aleatòria, qui selecciona els participants i qui assigna les intervencions	
Emmascarament	11a	Qui es manté cec i de quina manera s'ha fet	
	11b	Si és rellevant, descripció de la similitud de les intervencions	
Mètodes estadístics	12a	Mètodes estadístics utilitzats per comparar els grups en les variables principals i secundàries	Especificar si s'ha usat una aproximació amb interval de confiança d'1 o 2 cues
	12b	Mètodes d'anàlisis addicionals, com anàlisis de subgrups i anàlisis ajustades	

Resultats			
Flux de participants	13a	Per a cada grup, el nombre de pacients aleatoritzats, que reben tractament i que s'inclouen en l'anàlisi principal	
	13b	Per a cada grup, pèrdues després de l'aleatorització amb els motius	
Reclutament	14a	Dates que defineixen els períodes de reclutament i seguiment	
	14b	Motiu de finalització o interrupció de l'assaig	
Dades basals	15	Taula amb les característiques basals demogràfiques i clíniques de cada grup	
Nombres analitzats	16	Nombre de pacients inclosos en l'anàlisi	
Resultats i estimació	17a	Per a cada variable, resultats per a cada grup, mida de l'efecte i precisió (per exemple, IC 95%)	Pot ser útil una figura que mostri els intervals de confiança i el marge de no inferioritat
	17b	Per a variables dicotòmiques, es recomana presentar els resultats en termes absoluts i relatius	
Anàlisis secundàries	18	Altres anàlisis, incloses les de subgrups i les ajustades, tot diferenciant entre les especificades <i>a priori</i> i les exploratòries	
Seguretat	19	Tots els esdeveniments adversos dels dos grups	
Discussió			
Limitacions	20	Limitacions de l'estudi, incloses les fonts de biaixos, les d'imprecisió i les de multiplicitat de les anàlisis	
Generalització	21	Possibilitat de generalització dels resultats de l'assaig (validesa externa i aplicabilitat)	
Interpretació	22	Interpretació dels resultats, amb balanç dels beneficis i els riscos, tot considerant altres evidències	Interpretació dels resultats en context de la hipòtesi de no inferioritat. Justificar si es treuen conclusions sobre superioritat
Altres			
Registre	23	Nombre de registre de l'assaig	
Protocol	24	Indicar on es pot accedir al protocol complet, si està disponible	
Finançament	25	Fonts de finançament i paper dels finançadors	

Adaptat de Piaggio *et al*<sup>4</sup> i Cobos-Carbó *et al*.<sup>5</sup>

**Figura 1. Possibles resultats dels assaigs de no inferioritat<sup>9</sup>**



- Tractament experimental no inferior al tractament estàndard perquè el límit superior de l'interval de confiança no excedeix el marge de no inferioritat. Es demostra també la superioritat des d'un punt de vista estadístic perquè tot l'interval és menor que 1. Cal valorar la rellevància clínica de la superioritat observada.
- Tractament experimental no inferior al tractament estàndard perquè el límit superior de l'interval de confiança no excedeix el marge de no inferioritat.
- Situació paradoxal en la qual es demostren la no inferioritat i la inferioritat atès que el límit superior de l'interval de confiança no excedeix el marge de no inferioritat, però tot l'interval és major que 1.
- Resultats no conclouents perquè l'interval de confiança inclou el marge de no inferioritat i l'1. Sol suggerir una manca de poder estadístic.
- El tractament experimental no demostra la no inferioritat respecte al tractament estàndard perquè el límit superior de l'interval de confiança excedeix el marge de no inferioritat. A més, és inferior perquè tot l'interval és major que 1.

## Punts clau

*Els assaigs clínics de no inferioritat tenen com a objectiu demostrar que un nou tractament no és pitjor (no és inferior) que el tractament que s'utilitza com a comparador.*

*Es recomana utilitzar com a comparador el tractament d'elecció per a la patologia avaluada. La superioritat respecte a placebo del fàrmac control ha d'estar ben documentada.*

*Aquest tipus d'assaig és útil sobretot per a medicaments que no s'espera que siguin més eficaços que el tractament estàndard, però que podrien presentar potencials avantatges en seguretat, pauta de tractament o cost.*

*Cal definir a priori el marge de no inferioritat. La selecció d'aquest marge és clau i es basa en una combinació entre el criteri clínic i l'anàlisi estadística de les dades d'eficàcia del tractament que s'utilitza com a comparador respecte a placebo.*

*Com més ampli és el marge de no inferioritat (valor delta:  $\delta$  o  $\Delta$ ), més es redueix la mida mostral de l'assaig i més fàcil és concloure la no inferioritat.*

*Es recomana que el disseny de l'assaig de no inferioritat (característiques de la població, variable principal, etc.) sigui el més semblant possible als estudis previs d'eficàcia del tractament que s'utilitza com a comparador davant de placebo.*

*La valoració dels resultats s'ha de fer en relació amb el marge de no inferioritat. Més enllà de la diferència observada entre tractaments (estimador central), s'han de tenir en compte els valors dels límits de l'interval de confiança.*

*Tot i que des d'un punt de vista estadístic és possible analitzar la superioritat si es confirma la no inferioritat, abans de concloure que un tractament és clínicament superior, s'ha de valorar la qualitat de l'assaig i la magnitud absoluta i la rellevància clínica de les diferències observades.*

*Aquest tipus d'assaig també s'està utilitzant per avaluar la seguretat dels fàrmacs. Un exemple són els assaigs de seguretat cardiovascular dels nous hipoglucemians.*

*L'objectiu principal d'aquests estudis és demostrar que els nous hipoglucemians no s'associen a un augment del risc cardiovascular respecte a placebo afegit al tractament de base. La rellevància clínica de la superioritat estadística observada en alguns d'aquests assaigs és controvertida.*

# Bibliografia

1. Real decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Ministerio de Sanidad. BOE-A-2015-14082 [consulta: agost de 2020]. Disponible a: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-14082&tn=1&p=20151224>
2. Murad MH, Asi N, Alsawas M, et al. New evidence pyramid. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2016;21:125-127.
3. Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(3):223-228.
4. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2594-604.
5. Cobos-Carbó A y Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin*. 2011;137(5):213-215.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the choice of the non-inferiority margin. EMEA/CPMP/EWP/2158/99. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); julio 2005 [consulta: agost de 2020]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-choice-non-inferiority-margin\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-choice-non-inferiority-margin_en.pdf)
7. Schumi J, Wittes JT. Through the looking glass: understanding non inferiority. *Trials*. 2011 May 3;12:106.
8. Mounsey A, Viera A, Dominik R. 7 questions to ask when evaluating a noninferiority trial. *J Fam Pract*. 2014 Mar;63(3):E4-8.
9. Mauri L, D'Agostino RB Sr. Challenges in the Design and Interpretation of Noninferiority Trials. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1357-1367.
10. Savitz AJ, Xu H, Gopal S, Nuamah I, Ravenstijn P, Janik A, et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(7). pii: pyw018.
11. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
13. Ferreira-González I. Bases para la interpretación de los estudios de no inferioridad: a propósito de los estudios ROCKET-AF, RE-LY y ARISTOTLE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(6):432-435.
14. Althunian TA, de Boer A, Groenwold RHH, Klungel OH. Defining the noninferiority margin and analysing noninferiority: An overview. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Aug;83(8):1636-1642.
15. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2519-29.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
17. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczak D, Tebas P, et al. Bicitgravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2063-72.
18. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007; 356:2457-2471.
19. Holman R, Sourij H, Califf R. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet*. 2014;383:2008-17.
20. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, et al. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2018;41:14-31.
21. Food and Drug Administration (FDA). FDA Proposes Broad Approach for Conducting Safety Trials for Type 2 Diabetes Medications. *Estats Units d'Amèrica (EUA)*: març 2020 [consulta: octubre de 2020]. Disponible a: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-proposes-broad-approach-conducting-safety-trials-type-2-diabetes-medications>
22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes. CPMP/EWP/1080/00 Rev-2. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); gener 2018 [consulta: octubre de 2020]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus>

Data de redacció: **Setembre 2020**

En el pròxim número: **Medicina de precisió**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Direcció:** Marta Chandre

**Subdirecció:** Pilar López

**Coordinació editorial:** Laura Diego i Laia Robert

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Núria Escoda

**Comitè científic:** Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madríguez, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Andrea Molina, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Laura Villamarín, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Ester Saperas

**Suport tècnic:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a:

**Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica**

**Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament**

Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

