



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΑΡΚΟΖΑΝΝΕΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΑΡΚΟΖΑΝΝΕΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο
202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

Ημερομηνία αίτησης του κ. Μαρκοζάννε Γεωργίου: 2-11-2015

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 785^α/9-2-2016

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα

Ντζάνη Ευαγγελία, Επίκουρη Καθηγήτρια Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ευαγγέλου Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην κλινική και Μοριακή Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τσιλίδης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 24-6-2016

«Αποτίμηση σχέσεων αιτιότητας σε μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 933^α/28-7-2020

Ευαγγέλου Ευάγγελος	Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Κλινική και Μοριακή Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Νάκα Αικατερίνη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ντζάνη Ευαγγελία	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσιλίδης Κωνσταντίνος	Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Χάιδις Άννα-Μπεττίνα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Στατιστικής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Νικολόπουλος Γεώργιος	Επίκουρος Καθηγητής Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Λευκωσίας
Τζουλάκη Ιωάννα	Επίκουρη Καθηγήτρια Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΑΝΑΣΥΓΚΡΟΤΗΣΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 947^α/6-10-2020

Ευαγγέλου Ευάγγελος	Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Κλινική και Μοριακή Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Νάκα Αικατερίνη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ντζάνη Ευαγγελία	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τσιλίδης Κωνσταντίνος

Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Χάιδις Άννα-Μπεττίνα

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Στατιστικής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Παναγιώτου Ορέστης

Assistant Professor of Health Services, Policy and Practice, Department of Health Services, Policy & Practice, Brown University School Of Public Health

Τζουλάκη Ιωάννα

Επίκουρη Καθηγήτρια Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 19-11-2020

Ιωάννινα 23-11-2020

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

Μαρία Καπιτοπούλου
ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στον Κωνσταντίνο και τη Μαρσίνη

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους τους ανθρώπους που με στήριξαν κατά τη διάρκεια αυτών των ετών. Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω ειλικρινά την επιβλέπουσα καθηγήτρια και μέντορά μου, κα Ευαγγελία Ντζάνη, όχι μόνο για την καθοδήγησή της, αλλά και για την επιστημονική, ηθική και πνευματική στήριξη που μου παρείχε και συνεχίζει να μου παρέχει, εντός και εκτός των πλαισίων της διατριβής. Είμαι ευγνώμων για την εμπιστοσύνη που έχει δείξει απέναντί μου από την πρώτη κιόλας στιγμή της συνεργασίας μας, αλλά και για τη διαρκή παρότρυνσή της στο να στοχεύσω και επιτύχω ακόμη υψηλότερους στόχους.

Ξεχωριστές ευχαριστίες οφείλω και στον κ. Κωνσταντίνο Τσιλίδη, ο οποίος αποτέλεσε την πρώτη μου επαφή με το Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, επιτρέποντάς να ξεκινήσω αυτό το ταξίδι. Τον ευχαριστώ επίσης για όλη την καθοδήγηση και υποστήριξη που μου έχει ήδη και συνεχίζει να προσφέρει όλα αυτά τα χρόνια. Ιδιαίτερα ευχαριστώ και τους κκ Ευάγγελο Ευαγγέλου και Ιωάννα Τζουλάκη για την προσφορά και την υποστήριξή τους όποτε και αν αυτή χρειάστηκε. Ακόμη, ευχαριστώ όλους τους φίλους από το Εργαστήριο, τους οποίους είχα την χαρά να γνωρίσω και να συνεργαστώ μαζί τους σε ένα κλίμα ομαδικότητας και συναδελφικότητας.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την βαθιά και απέραντη ευγνωμοσύνη μου στη σύζυγό μου, Νάντια, η οποία είναι πάντα στο πλευρό μου, προσφέροντας αμέριστη συμπαράσταση και στήριξη σε κάθε μου βήμα, στα παιδιά μου, Κωνσταντίνο και Μυρσίνη, που είναι πλέον η κινητήρια δύναμή μου, αλλά και στους γονείς μου Κώστα και Ελένη και στην αδελφή μου Ιωάννα για την αγάπη και τη συμπαράστασή τους όλα αυτά τα χρόνια.

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ...

... παρατίθεται μέρος από το πρωτότυπο άρθρο του Sir Austin Bradford Hill όπου παρουσιάζει το σετ 9 σημείων γενικής καθοδήγησης για την αναγνώριση μίας δυνητικά αιτιώδους σχέσης.

“... Disregarding then any such problem in semantics we have this situation. Our observations reveal an association between two variables, perfectly clear-cut and beyond what we would care to attribute to the play of chance. What aspects of that association should we especially consider before deciding that the most likely interpretation of it is causation?”

- (1) *Strength*. First upon my list I would put the strength of the association. To take a very old example, by comparing the occupations of patients with scrotal cancer with the occupations of patients presenting with other diseases, Percival Pott could reach a correct conclusion because of the enormous increase of scrotal cancer in the chimney sweeps. 'Even as late as the second decade of the twentieth century', writes Richard Doll (1964), 'the mortality of chimney sweeps from scrotal cancer was some 200 times that of workers who were not specially exposed to tar or mineral oils and in the eighteenth century the relative difference is likely to have been much greater.'
- (2) *Consistency*: Next on my list of features to be specially considered I would place the consistency of the observed association. Has it been repeatedly observed by different persons, in different places, circumstances and times?
- (3) *Specificity*: One reason, needless to say, is the specificity of the association, the third characteristic which invariably we must consider. If, as here, the association is limited to specific workers and to particular sites and types of disease and there is no association between the work and other modes of dying, then clearly that is a strong argument in favour of causation.
- (4) *Temporality*: My fourth characteristic is the temporal relationship of the association --which is the cart and which the horse? This is a question which might be particularly relevant with diseases of slow development. ... This temporal problem may not arise often but it certainly needs to be remembered, particularly with selective factors at work in industry.
- (5) *Biological gradient*: Fifthly, if the association is one which can reveal a biological gradient, or dose-response curve, then we should look most carefully for such evidence. For instance, the fact that the death rate from cancer of the lung rises linearly with the number of cigarettes smoked daily, adds a very great deal to the simpler evidence that cigarette smokers have a higher death rate than non-smokers. That comparison would be weakened, though not necessarily destroyed, if it

depended upon, say, a much heavier death rate in light smokers and a lower rate in heavier smokers. We should then need to envisage some much more complex relationship to satisfy the cause-and-effect hypothesis. The clear dose-response curve admits of a simple explanation and obviously puts the case in a clearer light.

- (6) *Plausibility*: It will be helpful if the causation we suspect is biologically plausible. But this is a feature I am convinced we cannot demand. What is biologically plausible depends upon the biological knowledge of the day.
- (7) *Coherence*: On the other hand the cause-and-effect interpretation of our data should not seriously conflict with the generally known facts of the natural history and biology of the disease - in the expression of the Advisory Committee to the Surgeon-General it should have coherence.
- (8) *Experiment*: Occasionally it is possible to appeal to experimental, or semi-experimental, evidence. For example, because of an observed association some preventive action is taken. Does it in fact prevent? The dust in the workshop is reduced, lubricating oils are changed, persons stop smoking cigarettes. Is the frequency of the associated events affected? Here the strongest support for the causation hypothesis may be revealed.
- (9) *Analogy*: In some circumstances it would be fair to judge by analogy. With the effects of thalidomide and rubella before us we would surely be ready to accept slighter but similar evidence with another drug or another viral disease in pregnancy.

Here then are **nine different viewpoints** from all of which we should study association before we cry causation. What I do not believe - and this has been suggested - is that we can usefully lay down some hard-and-fast rules of evidence that must be obeyed before we accept cause and effect. **None of my nine viewpoints can bring indisputable evidence for or against the cause-and-effect hypothesis and none can be required as a sine qua non. What they can do, with greater or less strength, is to help us to make up our minds on the fundamental question - is there any other way of explaining the set of facts before us, is there any other answer equally, or more, likely than cause and effect? ...”.**

Πηγή: Sir Austin Bradford Hill. (1965). The Environment and Disease: Association or Causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine. 58: p. 295-300.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ... ..	I
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	V
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	VII
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	IX
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	XI
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
1.1.1 ΑΙΤΙΟΤΗΤΑ	1
1.1.2 Η ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ Η ΠΥΡΑΜΙΔΑ ΤΩΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΝ	5
1.1.3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΝ... 8	
1.1.4 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	21
2.1 ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΩΝ ΑΙΤΙΩΔΟΥΣ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ	21
2.1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	21
2.1.2 ΜΕΘΟΔΟΙ	22
2.1.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	23
2.1.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	37
2.2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΙΘΑΝΗΣ ΑΙΤΙΩΔΟΥΣ ΣΧΕΣΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ Ω-3 ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΜΕΣΩ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ	41
2.2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	41
2.2.2 ΜΕΘΟΔΟΙ	43

2.2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	48
2.2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	60
2.3 ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΙΤΙΩΔΟΥΣ ΔΕΙΚΤΗ «ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΩΝ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΟΥΝ» ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΩΝ 15 ΚΟΡΥΦΑΙΩΝ ΣΕ ΠΩΛΗΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	67
2.3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	67
2.3.2 ΜΕΘΟΔΟΙ	70
2.3.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	75
2.3.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	95
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	103
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	105
SUMMARY IN ENGLISH.....	107
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	109
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α	129
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β.....	147

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (TKΔ) συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 και καρδιαγγειακών εκβάσεων.	51
Πίνακας 2: Μετα-ανάλυση και διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών (Trial Sequential Analysis) ανά έκβαση καθώς και το παρατηρούμενο και απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας.....	59
Πίνακας 3: Ομαδοποίηση των 15 κορυφαίων σε πωλήσεις φαρμάκων σε θεραπευτικές κατηγορίες και κατηγορίες ενδείξεων για τις οποίες έχουν λάβει έγκριση.....	78
Πίνακας 4: Αποτελέσματα των αναλύσεων των 15 κορυφαίων σε πωλήσεις φαρμάκων με βάση τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σύμφωνα με τη φαρμακοθεραπευτική τους ομάδα.....	79
Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά της βάσης τεκμηρίων και ωφέλιμος ή επιβλαβής αριθμός ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν (number needed to treat for benefit/harm - NNTB/NNTH) για επιλεγμένες εκβάσεις αποτελεσματικότητας, ανά ένδειξη των 15 κορυφαίων σε πωλήσεις φαρμάκων.	82

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Η ανανεωμένη πυραμίδα των επιδημιολογικών τεκμηρίων.	7
Εικόνα 2: Οι τρεις υποθέσεις σχετικά με την κατανομή των εκτιμήσεων των επιδράσεων σε μοντέλα μετα-ανάλυσης.	12
Εικόνα 3: Παραδείγματα μετα-αναλύσεων με τη μεθοδολογία διαδοχικής ανάλυσης δοκιμών.	19
Εικόνα 4: Διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής αναζήτησης για μεθοδολογίες αιτιώδους συμπερασματολογίας σε μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.	24
Εικόνα 5: Διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής αναζήτησης τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 και καρδιαγγειακών εκβάσεων.	50
Εικόνα 6: Αποτελέσματα από τη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τη συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 σε σύγκριση με εικονική θεραπεία των κύριων καρδιαγγειακών εκβάσεων, κατηγοριοποιημένες ανά δοσολογικό σχήμα.	58
Εικόνα 7: Διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής αναζήτησης μετα-αναλύσεων και τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τα 15 κορυφαία σε πωλήσεις φάρμακα.	77
Εικόνα 8: Χρονικές τάσεις του αριθμού των ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν (number needed to treat - NNT) για τα 15 κορυφαία σε πωλήσεις φάρμακα του έτους 2018.	90

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Συντομογραφίες στην Ελληνική γλώσσα

ΔΑΚ: διαφορά απόλυτου κινδύνου

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

ΜΣΚ: μείωση του σχετικού κινδύνου

ΣΑΕ: σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

ΣΚ: σχετικός κίνδυνος

ΤΚΔ: τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή

Συντομογραφίες στην Αγγλική γλώσσα και μετάφραση στην Ελληνική

AF: adjustment factor - παράγοντας προσαρμογής

AMSTAR: A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews - ένα εργαλείο μέτρησης για την αξιολόγηση συστηματικών ανασκοπήσεων

ATE: average treatment effect - μέση επίδραση της θεραπείας

CACE: complier average causal effect - μέσο αιτιώδες αποτέλεσμα σε άτομα που συμμορφώνονται με το πρωτόκολλο

CER: control event rate - ποσοστό συμβάντων στην ομάδα ελέγχου

DHA: docosahexaenoic acid - δοκοσαεξανοϊκό οξύ

EMA: European medicines agency - Ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων

EPA: eicosapentaenoic acid - εικοσαπεντανοϊκό οξύ

FDA: food and drug administration - οργανισμός ελέγχου τροφίμων και φαρμάκων των

ΗΠΑ

ICTRP: international clinical trials registry platform - διεθνής πλατφόρμα μητρώου κλινικών δοκιμών

- IPD: individual participant data - ατομικά δεδομένα των συμμετεχόντων
- IPTW: inverse probability treatment weighting - αντίστροφη πιθανότητα στάθμισης της
θεραπείας
- IS: information size - μέγεθος πληροφορίας
- ITE: individual treatment effect - ατομική επίδραση της θεραπείας
- ITT: intention to treat - πρόθεση για θεραπεία
- NNT: number needed to treat - αριθμός ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν
- NNTB: NNT for benefit - ωφέλιμος αριθμός ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν
- NNTH: NNT for harm - επιβλαβής αριθμός ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν
- PCV-13: pneumococcal 13-valent conjugate vaccine - συζευγμένο 13-δύναμο εμβόλιο
πνευμονιόκοκκου
- ROB: risk of bias - κίνδυνος για μεροληψία
- SOC: standard of care - πρότυπο φροντίδας
- SUTVA: stable unit treatment value assumption - υπόθεση σταθερής τιμής μονάδας
θεραπείας
- TMLE: targeted minimum loss-based estimation - στοχευμένη εκτίμηση βάσει
ελάχιστης απώλειας
- TSA: trial sequential analysis - διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1.1 ΑΙΤΙΟΤΗΤΑ

Αιτιότητα είναι η σχέση αιτίου και αιτιατού, η οποία περιγράφει τη σύνδεση δύο καταστάσεων, όπως για παράδειγμα τη σχέση μεταξύ μίας δράσης (αιτίας) και του αποτελέσματος αυτής. Αίτιο είναι δηλαδή ένα συμβάν ή χαρακτηριστικό το οποίο προηγείται του αποτελέσματος και είναι αναγκαίο και ικανό να επιφέρει το συγκεκριμένο υπό μελέτη αποτέλεσμα. Στις επιστήμες υγείας και ιδιαίτερα στη βιοϊατρική και στην κλινική της πράξη, η αιτιότητα είναι ταυτόχρονα ένα από τα πιο σημαντικά αλλά και πιο αμφιλεγόμενα ζητήματα. Είναι σημαντική διότι γνωρίζοντας τις αιτίες ύπαρξης μίας κατάστασης, όπως για παράδειγμα μίας νόσου, μπορεί κανείς στοχευμένα να κάνει παρεμβάσεις ή να προλάβει την εμφάνισή της εξολοκλήρου. Ταυτόχρονα, όμως, είναι και αμφιλεγόμενη διότι οι περισσότερες μελετώμενες σχέσεις είναι ιδιαίτερα δύσκολο να αποδειχτούν ρητά, λόγω των συνήθως εξαιρετικά περίπλοκων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν σε μία νόσο, των τυχαίων διακυμάνσεων μεταξύ των ατόμων ενός πληθυσμού αλλά και μέσα στο ίδιο το άτομο, καθώς και της ύπαρξης συγχυτικών παραγόντων οι οποίοι, αν δεν αντιμετωπιστούν σωστά, μπορεί να στρεβλώσουν τη σχέση που μελετάται.

Η αιτιώδης συμπερασματολογία είναι η διαδικασία με την οποία μελετάται και αξιολογείται η ύπαρξη αιτιώδους σχέσης μεταξύ μίας δράσης και ενός αποτελέσματος. Η μελέτη και αξιολόγηση της σχέσης αυτής στηρίζεται σε μία σειρά σαφώς καθορισμένων υποθέσεων, οι οποίες δομούν ένα πλαίσιο όπου η υπό μελέτη σχέση μπορεί να περιγραφεί πλήρως. Στην κλινική έρευνα οι υποθέσεις αυτές βασίζονται

αφενός σε καλή γνώση των βιολογικών διεργασιών και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που διέπουν μία κατάσταση (νόσο), πηγάζοντας συνήθως από παρατήρηση ή από πειραματικές μελέτες και αφετέρου σε επαγωγικό συλλογισμό.

Ήδη από το 1965, ο Άγγλος στατιστικός Sir Austin Bradford Hill πρότεινε ένα σετ εννέα κριτηρίων ως νοητικούς αρωγούς (“aids for thought”) τα οποία δυνητικά παρέχουν επιδημιολογικά τεκμήρια για την ύπαρξη μίας σχέσης μεταξύ μίας έκθεσης και μίας έκβασης (1). Ωστόσο, όπως ο ίδιος τόνισε, κανένα από τα εννέα κριτήρια δεν παρέχει αδιαμφισβήτητη τεκμηρίωση υπέρ ή κατά μίας υπόθεσης ύπαρξης μίας αιτιώδους σχέσης. Ήταν η θεωρία των αντιπαραδειγμάτων, η οποία προτάθηκε αρχικά από τον Neyman και αργότερα αναπτύχθηκε από τον Rubin (2, 3), που έκανε πλέον δυνατή την ποσοτικοποίηση και την ακριβή εκτίμηση αιτιωδών σχέσεων στον τομέα της βιοϊατρικής.

1.1.1.1 Ορισμοί και υποθέσεις αιτιώδους συμπερασματολογίας

Παρακάτω παρουσιάζεται εν συντομία το πλαίσιο αιτιώδους συμπερασματολογίας, γνωστό και ως «το μοντέλο αιτιότητας του Rubin (Rubin causal model) (3, 4)». Έστω Y η υπό μελέτη έκβαση και έστω T η παρέμβαση σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (ΤΚΔ). Χάριν ευκολίας, θεωρούμε ότι η παρέμβαση μπορεί να λάβει τις τιμές 1 (χορήγηση θεραπείας) ή 0 (μη χορήγηση θεραπείας). Στη συνέχεια, το Y_i^1 δηλώνει το πιθανό αποτέλεσμα (αντιπαραδείγμα, counterfactual) του ατόμου i υπό θεραπεία, ενώ το Y_i^0 το πιθανό αποτέλεσμα του ατόμου i όταν δεν χορηγείται θεραπεία. Η ποσότητα $Y_i^1 - Y_i^0$ δηλώνει τη διαφορά στις πιθανές εκβάσεις για το άτομο i , δηλαδή την ατομική επίδραση της θεραπείας (individual treatment effect - ITE). Οι ποσότητες Y_i^1 και Y_i^0 δεν μπορούν ποτέ να παρατηρηθούν ταυτόχρονα για το ίδιο άτομο και για το λόγο αυτό

αναφέρονται και ως αντιπαραδείγματα. Όταν $Y=1$ για το άτομο i , τότε το Y_i^0 είναι το αντιπαραδείγμα και δεν μπορεί να παρατηρηθεί. Αντίστοιχα, όταν $Y=0$ για το άτομο i , τότε το Y_i^1 είναι το μη παρατηρούμενο αντιπαραδείγμα. Το γεγονός ότι για κάθε άτομο i ένα από τα Y_i^1 και Y_i^0 λείπει πάντα δεν επιτρέπει την εκτίμηση της ITE. Αυτό το πρόβλημα είναι γνωστό ως το «θεμελιώδες πρόβλημα της αιτιώδους συμπερασματολογίας» (4). Ενώ οι ITE δεν είναι ποτέ παρατηρήσιμες, μπορεί κανείς να εκτιμήσει τη μέση επίδραση της θεραπείας (average treatment effect - ATE), $E[Y_i^1] - E[Y_i^0]$. Σύμφωνα με τις υποθέσεις που παρουσιάζονται στο **Πλαίσιο 1**, μπορεί κανείς να χρησιμοποιήσει την παρατηρούμενη ποσότητα $E[Y_i^1 | T = 1] - E[Y_i^0 | T = 0]$ ως εκτιμητή της $ATE = E[Y_i^1] - E[Y_i^0]$.

Εάν ισχύουν οι υποθέσεις που παρουσιάζονται στο **Πλαίσιο 1**, μπορεί κανείς να προβεί σε έγκυρη αιτιώδη συμπερασματολογία. Οι συνθήκες θετικότητας και αγνοησιμότητας (ignorability) συχνά αξιολογούνται μαζί και αναφέρονται ως ισχυρή αγνοησιμότητα (strong ignorability assumption).

Πλαίσιο 1: Βασικές συνθήκες για την αναγνώριση μίας αιτιώδους σχέσης.
Stable Unit Treatment Value Assumption (SUTVA): Υπόθεση Σταθερής Τιμής Μονάδας Θεραπείας:

Δεν υπάρχει παρεμβολή μεταξύ των μονάδων (των ατόμων που βρίσκονται στη μελέτη), δηλαδή, η παρέμβαση που θα λάβει ένα άτομο δεν επηρεάζει τις πιθανές εκβάσεις άλλων ατόμων. Η υπόθεση αυτή απαιτεί επίσης να υπάρχει μόνο μία εκδοχή της παρέμβασης (η θεραπεία έχει μία και μοναδική μορφή, δηλαδή δεν υπάρχουν κρυφές παραλλαγές της θεραπείας και δεν υπάρχουν πολλαπλές διαφορετικές εκδοχές της).

Πιθανές παραβιάσεις της SUTVA περιλαμβάνουν καταστάσεις όπου τα άτομα της μελέτης είναι δυνατό να αλληλεπιδρούν (όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις παρεμβάσεων σε σχολεία ή σε ομαδικές παρεμβάσεις) και καταστάσεις όπου υπάρχουν διαφορετικές εκδοχές της παρέμβασης, που μπορούν να επηρεάσουν τα πιθανά αποτελέσματα (όπως για παράδειγμα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα ή διαφορετικοί τρόποι χορήγησης της θεραπείας).

Συνέπεια (Consistency): Το πιθανό αποτέλεσμα ενός ατόμου υπό την παρατηρούμενη παρέμβαση t είναι ακριβώς το παρατηρούμενο αποτέλεσμα:

$$\text{Εάν } T = t, \text{ τότε } Y_i^t = Y_i$$

Θετικότητα (Positivity): Η πιθανότητα ενός ατόμου να ανατεθεί σε καθένα από τα επίπεδα της παρέμβασης είναι μεγαλύτερη από το μηδέν για κάθε επίπεδο μίας ανεξάρτητης μεταβλητής X :

$$\Pr(T = t | X = x) > 0$$

Μηχανισμός ανάθεσης – Αγνοησιμότητα (ignorability, exchangeability, unconfoundedness):

Η συνθήκη αυτή δηλώνει ότι η ανάθεση της παρέμβασης είναι ανεξάρτητη από τις πιθανές εκβάσεις. Αυτό μεταφράζεται (κατά προσέγγιση) στη μη ύπαρξη μη μετρημένων συγχυτικών παραγόντων και στη μη ύπαρξη μη τυχαίας/πληροφοριακής λογοκρισίας (informative censoring). Η συνθήκη αγνοησιμότητας μπορεί να είναι είτε αδέσμευτη είτε δεσμευμένη.

- **Αδέσμευτη αγνοησιμότητα:** Σε ΤΚΔ, όπου η παρέμβαση εκχωρείται τυχαία, οι πιθανές εκβάσεις θεωρούνται ανεξάρτητες από την εκχώρηση της παρέμβασης. Τυπικά αυτό ορίζεται ως $(Y_i^1, Y_i^0) \perp T$. Αυτό είναι απόρροια της κύριας ιδιότητας της τυχαιοποίησης, το ότι δηλαδή κάθε παρατηρούμενος ή μη παρατηρούμενος συγχυτικός παράγοντας είναι ισοκατανεμημένος στις ομάδες (οι ομάδες είναι εναλλάξιμες).
- **Δεσμευμένη αγνοησιμότητα:** Σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες, οι συγχυτικοί παράγοντες δεν αναμένεται να είναι ισοκατανεμημένοι μεταξύ των διαφορετικών ομάδων θεραπείας και ως εκ τούτου η αδέσμευτη αγνοησιμότητα δεν μπορεί να ισχύει. Ωστόσο, δεδομένου ενός συνόλου συμμεταβλητών X και υποθέτοντας ταυτόχρονα ότι δεν υπάρχει κανένας μη μετρημένος συγχυτικός παράγοντας, η δεσμευμένη αγνοησιμότητα μπορεί να οριστεί ως $(Y_i^1, Y_i^0) \perp T | X_i$ για κάθε άτομο i .

1.1.2 Η ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ Η ΠΥΡΑΜΙΔΑ ΤΩΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΝ

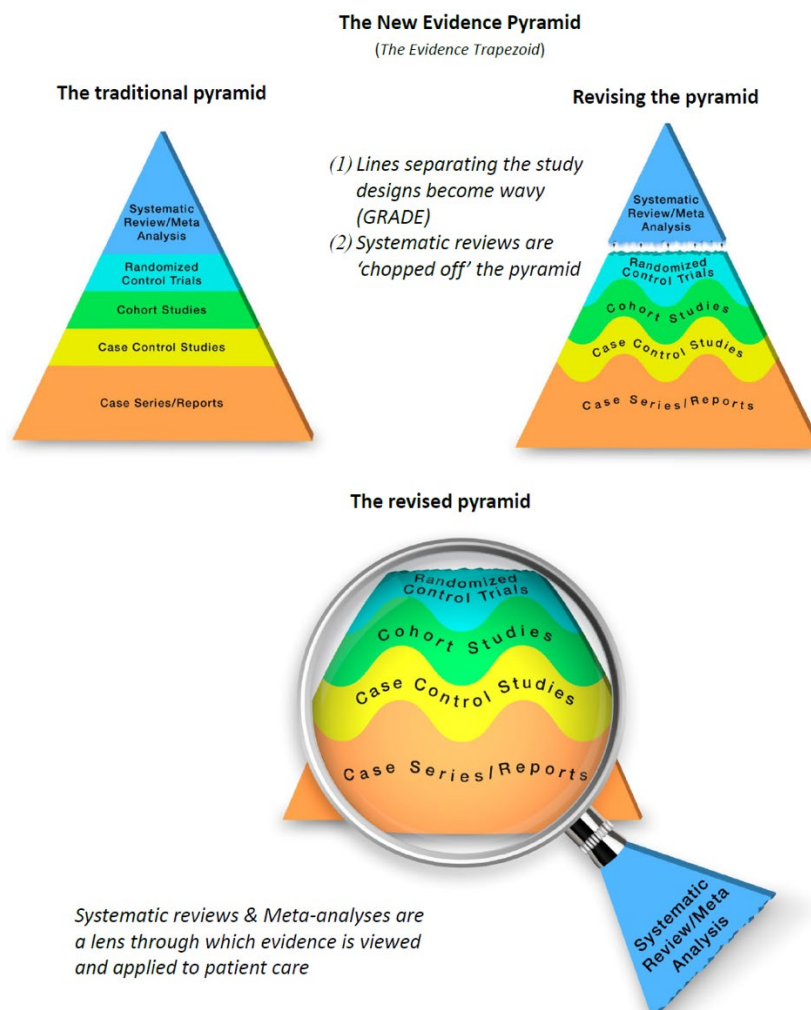
Η τεκμηριωμένη ιατρική (Evidence-Based Medicine) είναι μία προσέγγιση της ιατρικής πρακτικής και ορίζεται ως η «ευσυνείδητη, ρητή, και συνετή χρήση των καλύτερων διαθέσιμων τεκμηρίων για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη φροντίδα των ασθενών, αλλά και τη δημόσια υγεία καθώς και τις πολιτικές υγείας» (5). Αποτελεί έναν τρόπο λήψης κλινικών αποφάσεων, ο οποίος βασίζεται σε ένα συνδυασμό κριτηρίων με βασικούς πυλώνες τη χρήση αποτελεσμάτων από κλινική έρευνα, την κατανόηση της παθοφυσιολογίας μίας κατάστασης και την κλινική εμπειρία, και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του ασθενή, δίνοντας περισσότερη έμφαση σε αυτά τα χαρακτηριστικά, σε σχέση με τη μη συστηματική κλινική εμπειρία και τη μεμονωμένη συλλογιστική του εξασκούντος την κλινική πράξη. Σταδιακά, ο στόχος της τεκμηριωμένης ιατρικής εξελίχθηκε σε εργαλείο το οποίο ενσωματώνει τα καλύτερα δυνατά τεκμήρια με την ατομική εμπειρία του ιατρού στην κατανόηση και αντιμετώπιση της νόσου καθώς και με τις προσωπικές αξίες και περιστάσεις του ασθενούς, επιτυγχάνοντας έτσι το βέλτιστο συνδυασμό τεκμηρίων και κλινικής εμπειρίας (6).

Η κλινική έρευνα ασχολείται πρωτίστως με τη διατύπωση και την αποτίμηση συσχετίσεων μεταξύ παρεμβάσεων ή εκθέσεων (παρέμβαση, για παράδειγμα, είναι ένα καινούργιο θεραπευτικό σχήμα, και έκθεση ο δείκτης μάζας σώματος ή κάποιος παράγοντας στον οποίο εκτίθεται το άτομο) και εκβάσεων που σχετίζονται με την υγεία (π.χ. καρκίνος, έμφραγμα του μυοκαρδίου) στοχεύοντας στην τεκμηρίωση αιτιωδών σχέσεων. Η τελική διατύπωση μίας σχέσης αιτιότητας απαιτεί ισχυρή τεκμηρίωση, διαφορετικά είναι υπαρκτός ο κίνδυνος εσφαλμένων συμπερασμάτων που θα οδηγήσουν σε λανθασμένες ή/και επιζήμιες κατευθυντήριες οδηγίες, λόγω των εγγενών σφαλμάτων μίας απλοϊκής «μετάφρασης» των συσχετίσεων σε αιτιολογικές σχέσεις. Η

μετάβαση από μία απλή συσχέτιση σε μία σχέση αιτιότητας είναι ουσιώδους σημασίας αφού σηματοδοτεί για το σύστημα υγείας και το γενικό πληθυσμό την ανάγκη για εφαρμογή μίας προληπτικής ή θεραπευτικής παρέμβασης ή την αποφυγή ενός επιβαρυντικού παράγοντα. Έτσι, η αιτιώδης συμπερασματολογία βρίσκεται άμεσα ή έμμεσα στον πυρήνα της κλινικής πρακτικής και της διαμόρφωσης πολιτικών υγείας: οι επαγγελματίες υγείας προτείνουν στους ασθενείς παρεμβάσεις θεωρώντας δεδομένη μία υποκείμενη αιτιώδη σχέση (π.χ. χορήγηση αντιβίωσης και ίαση).

Σε επίπεδο κλινικής έρευνας, οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές προσφέρουν υψηλότερα επίπεδα τεκμηρίωσης σε σχέση με άλλους τύπους μελετών, όπως για παράδειγμα προοπτικές μελέτες παρατήρησης ή μελέτες ασθενών μαρτύρων, σύμφωνα με την πυραμίδα των τεκμηρίων (**Εικόνα 1**) (7). Πρωταρχικός στόχος των ΤΚΔ είναι η ελαχιστοποίηση των συστηματικών σφαλμάτων, όπως το σφάλμα επιλογής ή το σφάλμα κατανομής μεταξύ των ομάδων της μελέτης, χρησιμοποιώντας τυχαιοποίηση των συμμετεχόντων για την αμερόληπτη κατανομή τους στα σκέλη της παρέμβασης. Εάν η τυχαιοποίηση είναι επιτυχής, τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων αναμένεται να είναι ίσο-κατανεμημένα μεταξύ των ομάδων παρέμβασης στην αρχή της μελέτης καθιστώντας τις δυνητικά εναλλάξιμες. Αν υπάρχει πλήρης συμμόρφωση στο πρωτόκολλο της μελέτης και δεν υπάρχουν απώλειες κατά την παρακολούθηση (attrition), αυτή η ιδιότητα των ΤΚΔ ουσιαστικά δικαιολογεί την ερμηνεία των μελετώμενων συσχετίσεων ως το καλύτερο διαθέσιμο υποκατάστατο μίας αιτιώδους σχέσης (8). Έτσι, αντί να εκτιμάται η συσχέτιση μεταξύ της παρέμβασης (A) και της έκβασης (B), σε μία (ιδεατή) ΤΚΔ, μπορεί κανείς δυνητικά να παρατηρήσει μία σχέση αιτιότητας, δηλαδή να καταλήξει στο ότι η παρέμβαση A προκαλεί την έκβαση B. Δεδομένου ότι η αιτιότητα είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της αιτιολογικής και θεραπευτικής έρευνας, είναι λογικό οι ΤΚΔ να βρίσκονται στα υψηλότερα επίπεδα

τεκμηρίωσης στις περισσότερες κλίμακες τεκμηριωμένης ιατρικής (9). Επίσης, οι ρυθμιστικοί οργανισμοί, όπως ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Ασφάλειας Τροφίμων, απαιτούν την αποτίμηση πιθανών αιτιωδών σχέσεων για να συντάξουν κατευθυντήριες οδηγίες για διάφορες ουσίες και πρόσθετα. Η τελική διατύπωση μίας σχέσης αιτιότητας απαιτεί ισχυρή τεκμηρίωση με βάση σαφή και αξιόπιστα κλινικά και μεθοδολογικά κριτήρια. Όπως προαναφέρθηκε, η αφελής μετάφραση μίας απλής συσχέτισης σε αιτιολογική σχέση λόγω εγγενών σφαλμάτων (λόγω συγχυτικών παραγόντων ή αντίστροφης αιτιότητας) μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένες ή ακόμα και επιζήμιες κατευθυντήριες οδηγίες.



Εικόνα 1: Η ανανεωμένη πυραμίδα των επιδημιολογικών τεκμηρίων.

Πηγή: MH Murad, N Asi, M Alsawas, F Alahdab. (2016). Perspective: New evidence pyramid. Evid Based Med. Online First: June 20, 2016.

1.1.3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΝ

Στην εποχή που ο όγκος των διαθέσιμων τεκμηρίων σε οποιοδήποτε τομέα έρευνας είναι τεράστιος με πολλές φορές αντικρουόμενα αποτελέσματα, είναι αναγκαία η σύνοψη και αξιολόγηση όλης της διαθέσιμης πληροφορίας για τη διαλεύκανση της υπό μελέτη σχέσης. Επομένως, ένα αναπόσπαστο κομμάτι της τεκμηριωμένης ιατρικής αφορά πλέον μεθοδολογίες σύνθεσης επιδημιολογικών τεκμηρίων όπως είναι οι συστηματικές ανασκοπήσεις και οι μετα-αναλύσεις.

Η συστηματική ανασκόπηση αφορά τη σύνοψη της σύγχρονης γνώσης γύρω από ένα θέμα με χρήση σαφούς μεθοδολογίας, η οποία βασίζεται σε μία σαφώς διατυπωμένη ερευνητική ερώτηση και κάνει χρήση όλων των διαθέσιμων σχετικών μελετών βάσει προκαθορισμένων κριτηρίων. Σε μία συστηματική ανασκόπηση εφαρμόζεται μία αναζήτηση της διαθέσιμης πληροφορίας με συστηματικό τρόπο και με στόχο τον εντοπισμό όλων των μελετών που σχετίζονται με το ερευνητικό ερώτημα. Η αναζήτηση γίνεται με τη χρήση ενός δομημένου αλγόριθμου, ο οποίος συνήθως εφαρμόζεται σε πολλαπλές βιβλιογραφικές βάσεις για μεγαλύτερη κάλυψη, ενώ τα αποτελέσματα της αναζήτησης αξιολογούνται έναντι μίας σαφώς ορισμένης λίστας κριτηρίων ένταξης ή αποκλεισμού. Μετέπειτα γίνεται μία ποιοτική ανάλυση των αποτελεσμάτων των επιλέξιμων μελετών. Στην περίπτωση που η συστηματική ανασκόπηση επιφέρει δεδομένα από πολλαπλές μελέτες που απαντούν στα ίδια ερευνητικά ερωτήματα, αυτές μπορούν να συνοψιστούν ποσοτικά με τη διαδικασία της μετα-ανάλυσης.

Η μετα-ανάλυση είναι μία στατιστική μέθοδος συνδυασμού και ποσοτικής σύνθεσης των αποτελεσμάτων πολλαπλών ανεξάρτητων μελετών (10, 11). Σε μία μετα-ανάλυση τα αποτελέσματα από πολλαπλές μελέτες συνδυάζονται με σκοπό να

υπολογιστεί ένα συνοπτικό αποτέλεσμα. Το συνοπτικό αποτέλεσμα μίας μετα-ανάλυσης είναι ένας σταθμισμένος μέσος όρος των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών. Ο πιο διαδεδομένος τρόπος υπολογισμού του βάρους στάθμισης που θα πάρει η κάθε μελέτη στη μετα-ανάλυση είναι η μέθοδος αντίστροφης διακύμανσης, όπου μελέτες με εκτιμήσεις με μικρή μεταβλητότητα παίρνουν μεγαλύτερο βάρος και μελέτες με εκτιμήσεις με μεγάλη μεταβλητότητα παίρνουν μικρότερο βάρος. Τα αποτελέσματα μίας μετα-ανάλυσης προσφέρουν συνήθως μεγαλύτερη πληροφορία από μία ποιοτική σύνθεση. Συνδυάζοντας στοιχεία από πολλαπλές ΤΚΔ με τη χρήση μετα-αναλύσεων μπορεί κανείς να επιτύχει υψηλότερα επίπεδα τεκμηρίων καθώς αυξάνεται το συνολικό μέγεθος του δείγματος και συνεπώς η ισχύς της συσχέτισης που μελετάται, παρέχοντας συνήθως πιο ακριβείς εκτιμήσεις σε σχέση με εκείνες που παρουσιάζονται στις επιμέρους μελέτες. Και παρότι ο ρόλος των συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων ως η κορυφή της πυραμίδας των τεκμηρίων έχει τα τελευταία χρόνια αμφισβητηθεί (**Εικόνα 1**) (7), παραμένει αδιαμφισβήτητο το γεγονός πως αυτές οι προσεγγίσεις έχουν καίριο ρόλο στον προσδιορισμό, τη σύνοψη και την παρουσίαση της πληροφορίας από την υπάρχουσα βάση τεκμηρίων.

Η διεξαγωγή μίας μετα-ανάλυσης μπορεί να συνοψιστεί σε τέσσερα βήματα: α) ορισμός του ερευνητικού ερωτήματος, β) συστηματική ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας και επιλογή των κατάλληλων μελετών, γ) χρήση κατάλληλων τεχνικών για την ανάλυση, και δ) σύνθεση των δεδομένων και κριτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Παραδοσιακά στις μετα-αναλύσεις, το τρίτο από τα τέσσερα αυτά βήματα χρησιμοποιεί τα αποτελέσματα των συμπεριλαμβανόμενων μελετών για τη σύνθεση των τεκμηρίων. Μία εναλλακτική προσέγγιση είναι η σύνθεση των πρωτογενών δεδομένων των μελετών, δηλαδή η χρήση των ατομικών δεδομένων των συμμετεχόντων (individual participant data - IPD). Αυτή η προσέγγιση επιχειρεί να

απαντήσει στο ίδιο ερώτημα όπως μία κλασική μετα-ανάλυση, συμπεριλαμβανομένων όλων των διαθέσιμων πληροφοριών για κάθε μελέτη, αντί των συνοπτικών αποτελεσμάτων. Οι μετα-αναλύσεις ατομικών δεδομένων γίνονται ολοένα και πιο δημοφιλείς και έχουν επανειλημμένα περιγραφεί ως ο χρυσός κανόνας των συστηματικών ανασκοπήσεων και των μετα-αναλύσεων (12, 13). Ωστόσο απαιτούν πολύ περισσότερο χρόνο και πόρους σε σχέση με μία κλασική μετα-ανάλυση (14) και η πραγματοποίησή τους δεν είναι πάντοτε εφικτή.

1.1.3.1 Στατιστικά μοντέλα μετα-ανάλυσης

Στην ιατρική βιβλιογραφία, η μετα-ανάλυση είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για τη σύνοψη της πληθώρας των τεκμηρίων σε οποιοδήποτε τομέα έρευνας. Οι δύο επικρατούσες προσεγγίσεις για την πραγματοποίηση μίας μετα-ανάλυσης είναι κοινώς γνωστές ως «μοντέλα σταθερής επίδρασης» και «μοντέλα τυχαίων επιδράσεων». Στην πραγματικότητα υπάρχουν δύο διαφορετικά σύνολα υποθέσεων που οδηγούν στον ίδιο εκτιμητή που προέρχεται από ένα μοντέλο σταθερής επίδρασης (15) και μπορούν να χαρακτηριστούν ως (1) μοντέλο κοινής επίδρασης και (2) μοντέλο σταθερής επίδρασης. Ο διαχωρισμός αυτός δεν είναι ευρέως γνωστός και συνήθως παραβλέπεται, ωστόσο είναι σημαντικός σε επίπεδο συμπερασματολογίας, όπως θα φανεί στο *Κεφάλαιο 2.1*.

Έστω s το οποίο δηλώνει τη μελέτη και έστω ότι υπάρχουν m μελέτες όπου η κάθε μία δίνει μία εκτίμηση $\hat{\theta}_s$ για την παράμετρο θ_s καθώς και ένα τυχαίο σφάλμα $\hat{\sigma}_s$, για $s = 1, 2, \dots, m$. Ο συνοπτικός εκτιμητής αντίστροφης διακύμανσης δίνεται από τον τύπο $\hat{\theta} = \frac{\sum_{s=1}^m w_s \hat{\theta}_s}{\sum_{s=1}^m w_s}$, όπου το βάρος w_s είναι ίσο με $1/\hat{\sigma}_s^2$, είναι δηλαδή ένας σταθμισμένος μέσος όρος των μεγεθών επίδρασης από τις πρωτογενείς μελέτες. Το

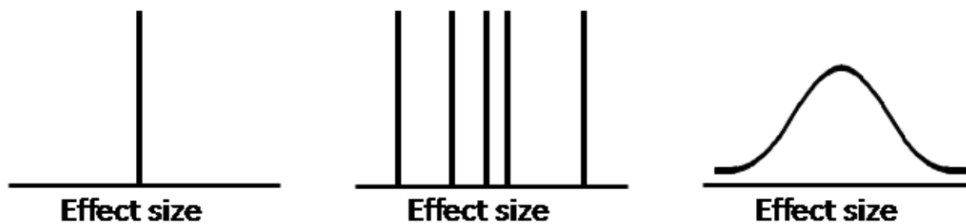
μοντέλο κοινής επίδρασης υποθέτει ότι υπάρχει μόνο μία κοινή «πραγματική» επίδραση ϑ , ότι όλες οι μελέτες προσπαθούν να εκτιμήσουν το ίδιο ϑ , και πως όλες οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των μελετών οφείλονται σε τυχαίο σφάλμα. Μαθηματικά αυτό ορίζεται ως $\hat{\vartheta}_s = \vartheta + \varepsilon_s$ με $\hat{\vartheta}_s \sim N(\vartheta, \sigma_s^2)$, για $s = 1, 2, \dots, m$ όπου το ε_s εκφράζει το τυχαίο σφάλμα της μελέτης s .

Το παραπάνω μοντέλο στη βιβλιογραφία έχει καθιερωθεί να αναφέρεται ως μοντέλο σταθερής επίδρασης, ενώ στην πραγματικότητα περιγράφει ένα μοντέλο κοινής επίδρασης. Η βασική υπόθεση του μοντέλου αυτού είναι πως η κάθε μελέτη αντλεί δεδομένα από το δικό της πληθυσμό αναφοράς, ενώ με τη σειρά τους οι πληθυσμοί είναι τυχαία δείγματα από τον ίδιο υπερπληθυσμό. Επομένως, σύμφωνα με την υπόθεση του μοντέλου κοινής επίδρασης, ο εκτιμητής $\hat{\vartheta}$ αντιπροσωπεύει τη σταθμισμένη μέση εκτίμηση του ϑ από τις διάφορες μελέτες. Ο ίδιος ακριβώς εκτιμητής μπορεί ωστόσο να προκύψει από ένα εντελώς διαφορετικό σύνολο υποθέσεων, που μπορεί να ονομαστεί πραγματικό μοντέλο σταθερής (και όχι κοινής) επίδρασης (**Εικόνα 2**) (15). Κάτω από αυτό το συγκεκριμένο μοντέλο, όπως και στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, το αποτέλεσμα κάθε μελέτης είναι εκτίμηση του δικού του ϑ_i . Μαθηματικά αυτό ορίζεται ως $\hat{\vartheta}_s = \vartheta + \varepsilon_s$ με $\hat{\vartheta}_s \sim N(\vartheta_s, \sigma_s^2)$, για $s = 1, 2, \dots, m$ όπου το ε_s εκφράζει το τυχαίο σφάλμα της μελέτης s .

Συνήθως οι μελέτες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τα χαρακτηριστικά τους και επομένως δεν μπορεί κανείς να υποθέσει ότι όλες εκτιμούν το ίδιο αποτέλεσμα. Το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων αντικατοπτρίζει ακριβώς αυτή την υπόθεση. Το μοντέλο αυτό υποθέτει πως όλες οι μελέτες δεν εκτιμούν την ίδια επίδραση και ότι κάθε μελέτη εκτιμά τη δική της «πραγματική» επίδραση (**Εικόνα 2**). Τα δε μεγέθη επίδρασης κατανέμονται γύρω από μία μέση τιμή επίδρασης μ . Μαθηματικά αυτό ορίζεται ως $\hat{\vartheta}_s = \mu + \zeta_s + \varepsilon_s$ με $\hat{\vartheta}_s \sim N(\vartheta_s, \sigma_s^2)$ και $\vartheta_s \sim N(\mu, \tau^2)$ για $s = 1, 2, \dots, m$ όπου το ε_s

εκφράζει το τυχαίο σφάλμα της μελέτης s και το ζ_s εκφράζει τη μεταβλητότητα του $\hat{\theta}_s$ από την τιμή μ . Στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων η συνοπτική εκτίμηση δίνεται από τον τύπο $\hat{\mu} = \frac{\sum_{s=1}^m w_s^* \hat{\theta}_s}{\sum_{s=1}^m w_s^*}$ με $w_s^* = 1/(\hat{\sigma}_s + \tau^2)$.

Η διαφορά του μοντέλου σταθερής επίδρασης με το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων που παρουσιάζεται, είναι ότι το μοντέλο σταθερής επίδρασης υποθέτει πως τα θ_s δεν σχετίζονται. Αυτό το μοντέλο ουσιαστικά υποδηλώνει ότι κάθε μελέτη εκτιμά το δικό της αποτέλεσμα ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα των άλλων μελετών. Αντίθετα, το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, υποθέτει ότι τα αποτελέσματα όλων των μελετών είναι ένα τυχαίο δείγμα από μία κατανομή αποτελεσμάτων. Σε αυτή την περίπτωση το αποτέλεσμα κάθε μελέτης, αν και διαφορετικό από τα αποτελέσματα των άλλων μελετών, προέρχεται από την ίδια κατανομή των αποτελεσμάτων, που διέπεται από παραμέτρους ή χαρακτηριστικά των επιμέρους κατανομών. Η σημασία του διαχωρισμού αυτού των μοντέλων θα αναλυθεί μετέπειτα στο *Κεφάλαιο 2.1*.



(a) Common effect model (b) Fixed effects model (c) Random-effects model

Εικόνα 2: Οι τρεις υποθέσεις σχετικά με την κατανομή των εκτιμήσεων των επιδράσεων σε μοντέλα μετα-ανάλυσης.

Πηγή: Rice, K., Higgins, J. P. T., & Lumley, T. (2018). A re-evaluation of fixed effect(s) meta-analysis. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A*, 181(1), 205-227..

1.1.3.2 Ετερογένεια μεταξύ των μελετών

Δεδομένου του ότι ένας απώτερος στόχος κάθε μελέτης είναι περιγραφή των αρχών και κανόνων που περιγράφουν μία επιδημιολογική και δυνητικά αιτιώδη σχέση στον πληθυσμό, η δυνατότητα γενίκευσης από το δείγμα στον πληθυσμό αναφοράς είναι καίριας σημασίας. Σε επιμέρους μελέτες, η γενίκευση αυτή θεωρείται σχετικά ευθεία. Παρότι οι συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις δύναται να προσφέρουν πληροφορία με μεγαλύτερη ακρίβεια και ισχύ για την υπό μελέτη σχέση συγκριτικά με την πληροφορία η οποία παρέχεται από τις επιμέρους μελέτες, είναι σημαντικό να αξιολογηθεί η συνοχή των μελετών αυτών ώστε να εξασφαλισθεί η εγκυρότητα του αποτελέσματος της σύνθεσής τους και η δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων. Είναι αναπόφευκτο το γεγονός ότι οι μελέτες που θα συμπεριληφθούν σε μία μετα-ανάλυση να διαφέρουν σε μικρό ή μεγαλύτερο βαθμό. Η μεταβλητότητα των μελετών μπορεί να χωριστεί σε κλινική και μεθοδολογική μεταβλητότητα ή ετερογένεια. Η κλινική ετερογένεια πραγματεύεται ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των μελετών, όπως για παράδειγμα διαφορές στους υπό-μελέτη πληθυσμούς, διαφορές στις παρεμβάσεις ή στους παράγοντες κινδύνου που μελετώνται, διαφορές στον ορισμό ή στον τρόπο μέτρησης της έκβασης. Η μεθοδολογική ετερογένεια έγκειται στη μεταβλητότητα των μελετών όσον αφορά τη μεθοδολογία που ακολουθούν και τη διαφορετικότητα τους σε σχέση με πιθανές μεροληψίες που προκύπτουν από το σχεδιασμό (όπως για παράδειγμα προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες ή μελέτες παρέμβασης) ή τον τρόπο ανάλυσής τους και όχι από τη διαφορετικότητα των πληθυσμών. Τέλος, με βάση την κλινική και μεθοδολογική μεταβλητότητα των μελετών μπορεί να οριστεί η στατιστική ετερογένεια, η οποία αντικατοπτρίζει τη μεταβλητότητα των εκτιμήσεων μεταξύ των μελετών και μπορεί να οφείλεται τόσο σε κλινική όσο και σε μεθοδολογική ετερογένεια (16).

Σε κάθε περίπτωση, κατά την πραγματοποίηση μίας σύνθεσης τεκμηρίων, είναι αναγκαία η μελέτη και αξιολόγηση της παρατηρούμενης μεταβλητότητας μεταξύ των μελετών καθώς και των παραγόντων που την επηρεάζουν, ώστε να εξασφαλίζεται η εγκυρότητα των εκτιμήσεων και συνεπώς της συμπερασματολογίας και της γενικευσιμότητας των αποτελεσμάτων, είτε η σύνθεση αυτή είναι ποιοτική είτε ποσοτική (16). Ένα συχνά χρησιμοποιούμενο στατιστικό κριτήριο για την αξιολόγηση της ομοιογένειας των εκτιμήσεων των μελετών σε μία μετα-ανάλυση είναι το *Cochran's Q test* το οποίο ορίζεται από τον τύπο $Q = \sum_{s=1}^m w_s (\hat{\theta}_s - \hat{\theta})^2$ όπου $w_s = 1/\hat{\sigma}_s$. Υπό τη μηδενική υπόθεση ισχύει ότι $Q \sim \chi_{m-1}^2$. Λόγω του ότι το κριτήριο αυτό έχει σχετικά χαμηλή ισχύ, ιδιαίτερα όταν ο αριθμός των μελετών στη μετα-ανάλυση είναι μικρός, τυπικά συνηθίζεται η μηδενική υπόθεση να απορρίπτεται (δηλαδή, υπάρχει ετερογένεια) όταν η τιμή P είναι μικρότερη από 0.10. Λόγω αφενός της χαμηλής ισχύος του κριτηρίου και αφετέρου της δυσκολίας που υπάρχει στην ερμηνεία μίας τιμής Q, αναπτύχθηκε το μέτρο I^2 το οποίο ορίζεται από τον τύπο $I^2 = \max\left\{0, \frac{Q - (m-1)}{Q}\right\} * 100\%$ και εκφράζει το ποσοστό της μεταβλητότητας μεταξύ των μελετών που δε μπορεί να αποδοθεί στην τύχη (17).

Όταν η αποτίμηση της διαθέσιμης πληροφορίας δείξει υψηλά επίπεδα ετερογένειας μεταξύ των μελετών, μερικοί τρόποι αντιμετώπισης είναι:

- Μη πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης. Μία συστηματική ανασκόπηση δεν είναι αναγκαίο να περιέχει μετα-ανάλυση. Εάν υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα στα αποτελέσματα, μία συνοπτική εκτίμηση της συσχέτισης μπορεί να είναι παραπλανητική.
- Αγνόηση της ετερογένειας. Τα μοντέλα κοινής επίδρασης και σταθερών επιδράσεων αγνοούν την ετερογένεια. Η συνοπτική εκτίμηση μίας τέτοιας μετα-

ανάλυσης μπορεί να ερμηνευτεί κανονικά. Ωστόσο, η ύπαρξη ετερογένειας υποδηλώνει ότι μπορεί να μην υπάρχει μία μόνο πραγματική επίδραση και επομένως η συνοπτική εκτίμηση συνοδεύεται από ένα πολύ στενό διάστημα εμπιστοσύνης που ίσως να μην έχει κλινική σημασία.

- Πραγματοποίηση μετα-ανάλυσης τυχαίων επιδράσεων. Μία μετα-ανάλυση τυχαίων επιδράσεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ληφθεί υπόψη η ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Ωστόσο δεν αποτελεί υποκατάστατο μίας διεξοδικής διερεύνησης της ετερογένειας διότι δεν αξιολογεί τυχόν λόγους που μπορεί να συνεισφέρουν στην ετερογένεια.
- Επιλογή διαφορετικού μέτρου σχέσης. Η ετερογένεια μπορεί να είναι τεχνητή συνέπεια μίας ακατάλληλης επιλογής του μέτρου σχέσης. Για παράδειγμα, όταν οι μελέτες συλλέγουν δεδομένα για μία συνεχή έκβαση χρησιμοποιώντας διαφορετικές κλίμακες ή διαφορετικές μονάδες, ετερογένεια μπορεί να παρατηρηθεί αν το μέτρο σχέσης που χρησιμοποιείται είναι η μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων, αλλά όχι όταν χρησιμοποιείται η τυποποιημένη μέση διαφορά, η οποία στην προκειμένη περίπτωση είναι πιο κατάλληλο μέτρο σχέσης. Επιπλέον, η επιλογή του μέτρου σχέσης για διχότομες εκβάσεις μπορεί να επηρεάσει το βαθμό ετερογένειας. Συγκεκριμένα, όταν οι απόλυτοι κίνδυνοι διαφέρουν μεταξύ των ομάδων σύγκρισης, μπορεί να παρατηρηθεί ετερογένεια στην κλίμακα των απόλυτων μέτρων σχέσης (όπως για παράδειγμα αν το μέτρο σχέσης είναι η διαφορά του απόλυτου κινδύνου) ακόμη και αν οι εκτιμήσεις των σχετικών μέτρων σχέσης είναι ομοιογενείς (λόγοι αναλογιών ή οι σχετικοί κίνδυνοι) και αντιστρόφως.
- Εξαίρεση μελετών από τη μετα-ανάλυση. Η ετερογένεια μπορεί να οφείλεται στην παρουσία μίας ή δύο «απομακρυσμένων» μελετών, δηλαδή μελετών των οποίων

τα αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση με τις υπόλοιπες μελέτες. Γενικά, δεν είναι συνετό να εξαιρούνται μελέτες από μία μετα-ανάλυση βάσει των αποτελεσμάτων τους, καθώς αυτό μπορεί να εισάγει μεροληψία στην εκτίμηση. Ωστόσο, σε περίπτωση που υπάρχουν εμφανείς λόγοι για τους οποίους το αποτέλεσμα των μελετών αυτών διαφέρει, δύναται να αφαιρεθούν με μεγαλύτερη ασφάλεια. Δεδομένου ότι συνήθως υπάρχει τουλάχιστον ένα χαρακτηριστικό για οποιαδήποτε μελέτη σε οποιαδήποτε μετα-ανάλυση που το καθιστά διαφορετικό από τα άλλα, το κριτήριο αυτό είναι πολύ εύκολο να εκπληρωθεί.

- Εξερεύνηση της ετερογένειας. Είναι σαφώς ενδιαφέρον να προσδιοριστούν οι αιτίες που συνεισφέρουν στην ετερογένεια μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών. Η ετερογένεια μπορεί να διερευνηθεί διενεργώντας αναλύσεις υποομάδων ή μετα-παλινδρόμηση. Αξιόπιστα συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν μόνο από αναλύσεις που είναι πραγματικά προκαθορισμένες πριν από την επιθεώρηση των αποτελεσμάτων των μελετών και ακόμη και αυτά τα συμπεράσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Οποιαδήποτε διερεύνηση πραγματοποιείται μετά την αναγνώριση της ετερογένειας μπορεί, στην καλύτερη περίπτωση, απλώς να οδηγήσει στη δημιουργία υποθέσεων και τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με ακόμη μεγαλύτερη προσοχή. Η αξιολόγηση της ετερογένειας όταν οι μελέτες είναι λίγες έχει αμφισβητήσιμη αξία.

Υπό το πρίσμα της αιτιώδους συμπερασματολογίας, η ετερογένεια μίας μετα-ανάλυσης κατέχει σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση και εκτίμηση μίας δυνητικά αιτιώδους σχέσης. Ακόμη και αν η εκτίμηση κάθε της μελέτης έχει αιτιώδη ερμηνεία, η σύνθεσή τους σε μία μετα-ανάλυση μπορεί να χάσει αυτή την ιδιότητα, κυρίως λόγω διαφορών στα εγγενή χαρακτηριστικά των μελετών. Μία πιο λεπτομερής συζήτηση παρουσιάζεται στο *Κεφάλαιο 2.1*.

1.1.3.3 Διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών – Trial Sequential Analysis

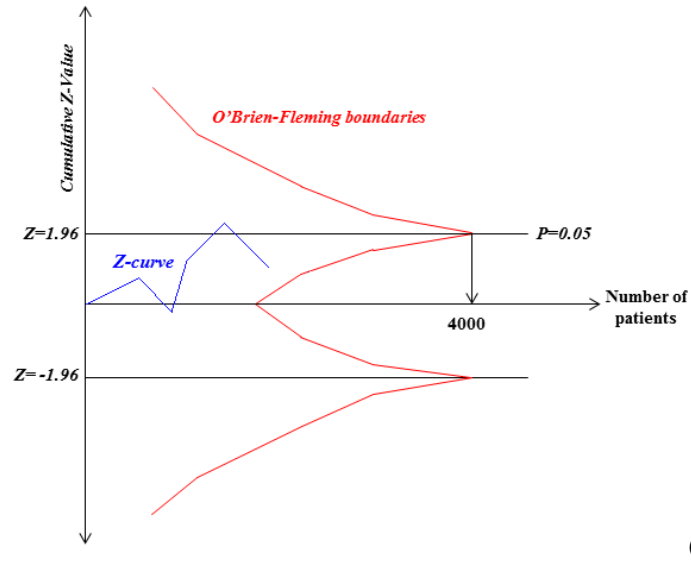
Ακόμη και στην περίπτωση που υπάρχει πραγματική σχέση αιτιότητας σε πληθυσμιακό επίπεδο, ένα μικρό μέγεθος δείγματος μπορεί να υποκρύψει τη σχέση αυτή λόγω χαμηλής ισχύος. Η διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών (TSA) είναι ένα εργαλείο που αποσκοπεί στον ποσοτικό προσδιορισμό της στατιστικής αξιοπιστίας των δεδομένων, χρησιμοποιώντας μεθοδολογία αθροιστικής μετα-ανάλυσης και προσαρμόζοντας τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας για σποραδικά δεδομένα από ΤΚΔ και επαναλαμβανόμενες ΤΚΔ στην πάροδο του χρόνου με σκοπό τη συσσώρευση δεδομένων για μεγαλύτερη ακρίβεια. Η TSA είναι ένα χρήσιμο εργαλείο το οποίο μπορεί να αναδείξει περιπτώσεις συσχετίσεων οι οποίες συνοδεύονται με ικανό μέγεθος πληροφορίας και επομένως επαρκή ισχύ για την αναγνώριση μίας σχέσης σε βάθος χρόνου. Ταυτόχρονα, σταθμίζει για ψευδώς θετικά σήματα που μπορεί να προκύψουν λόγω επαναλαμβανόμενων στατιστικών δοκιμασιών και σε διαφορετική περίπτωση θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε στρεβλωμένα συμπεράσματα για την υπό μελέτη σχέση.

Προκειμένου τα αποτελέσματα μίας μετα-ανάλυσης να είναι οριστικά, είναι αναγκαίο να έχει τουλάχιστον το ίδιο μέγεθος πληροφορίας (information size – IS) με μία μεγάλη και με υψηλή ισχύ κλινική δοκιμή (18-20). Σε μία μονήρη κλινική δοκιμή, το μέγεθος πληροφορίας δίνεται από τον τύπο $IS = 2 \cdot (Z_{1-\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot 2 \cdot \left(\frac{\sigma}{\mu}\right)^2$, όπου τα α και β δηλώνουν τα σφάλματα τύπου I και τύπου II αντίστοιχα, το μ δηλώνει την προκαθορισμένη (ρεαλιστική ή ελάχιστα σημαντική) επίδραση της παρέμβασης και το σ δηλώνει το αντίστοιχο τυπικό σφάλμα. Για διχότομα δεδομένα, αν το μέτρο επίδρασης είναι η διαφορά κινδύνων, ισχύει ότι $\mu = P_C - P_E$, όπου P_C είναι το ποσοστό των συμβάντων στο σκέλος ελέγχου και το P_E είναι το ποσοστό των συμβάντων στο

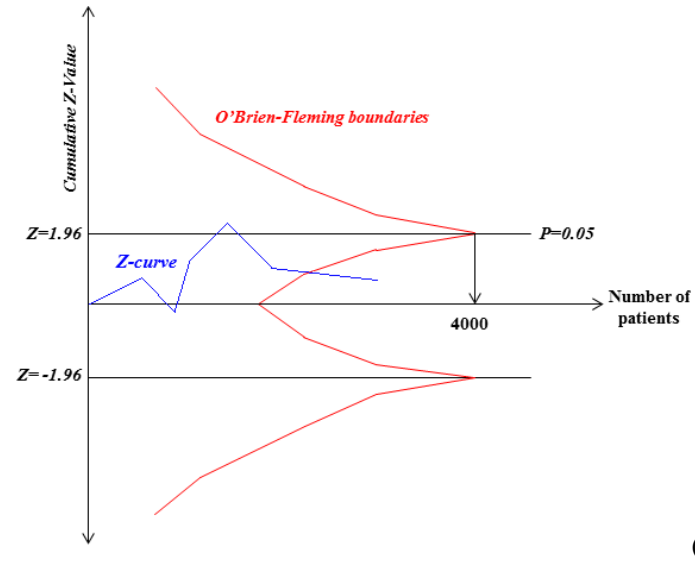
σκέλος παρέμβασης, ενώ ισχύει ότι $\sigma^2 = P^*(1 - P^*)$ υποθέτοντας ίσα μεγέθη δείγματος στα σκέλη ελέγχου και παρέμβασης, δηλαδή $P^* = (P_C + P_E) / 2$.

Καθώς μία μετα-ανάλυση περιλαμβάνει συνήθως πολλές και συχνά ετερογενείς μελέτες, το απαιτούμενο IS είναι αναγκαίο να προσαρμοστεί προκειμένου να ληφθεί υπόψη αυτή η επιπλέον μεταβλητότητα λόγω ετερογένειας μεταξύ των μελετών, συνήθως πολλαπλασιάζοντας το αρχικό IS με έναν παράγοντα προσαρμογής (adjustment factor - AF) (21, 22). Σε μία μετα-ανάλυση τυχαίων αποτελεσμάτων το απαιτούμενο IS δίνεται από τον τύπο : $IS_{Random} = AF * IS$, όπου $AF = \frac{1}{1-D^2}$ και D^2 και είναι ένα μέτρο της διαφορετικότητας (diversity) που ορίζεται ως: $D^2 = \frac{V_{Random} - V_{Fixed}}{V_{Random}}$, με V_{Random} και V_{Fixed} να δηλώνουν τη συνολική διακύμανση από τα μοντέλα σταθερών και τυχαίων επιδράσεων (23). Για τη διακύμανση μεταξύ των μελετών συνηθίζεται η χρήση εκτιμητή DerSimonian-Laird (24).

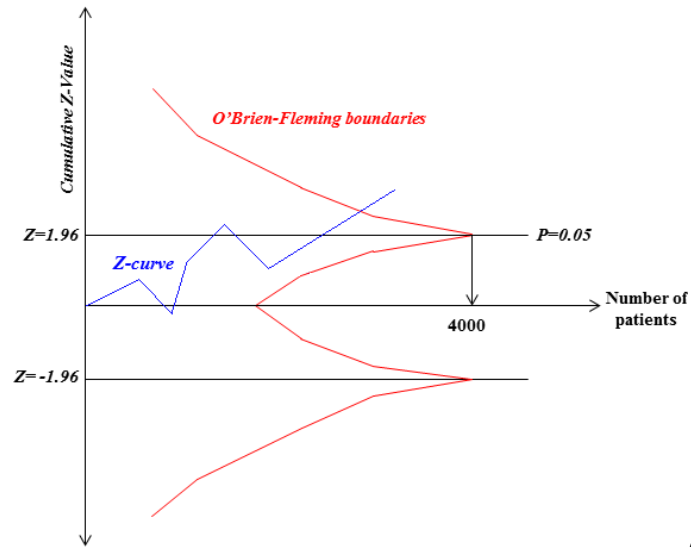
Λόγω των πολλαπλών ελέγχων που εφαρμόζονται, αυξάνεται τεχνητά η πιθανότητα να παρατηρηθεί ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα (σφάλμα τύπου I). Ένας τρόπος να διορθωθεί το πρόβλημα αυτό είναι να γίνει προσαρμογή των ορίων για τις τιμές Z, επιτρέποντας την επαναφορά του κινδύνου σφάλματος τύπου I στην επιθυμητή πιθανότητα (συμβατικά ίση με 5%), όπως για παράδειγμα εφαρμόζοντας τα όρια παρακολούθησης O'Brien-Fleming κάνοντας χρήση της συνάρτησης δαπάνης της παραμέτρου άλφα (α -spending function) Lan-DeMets η οποία σταθμίζει το συνολικό σφάλμα τύπου I σε αθροιστικές αναλύσεις (25) (όρια υπεροχής). Αντίστοιχα, χρησιμοποιείται η συνάρτηση δαπάνης παραμέτρου β O'Brien-Fleming, η οποία σταθμίζει το συνολικό σφάλμα τύπου II, προκειμένου να κατασκευαστούν αντίστοιχα όρια ματαιότητας. Στην **Εικόνα 3** παρουσιάζονται μερικές από τις βασικές περιπτώσεις μίας μετα-ανάλυσης με τη μεθοδολογία της διαδοχικής ανάλυσης δοκιμών.



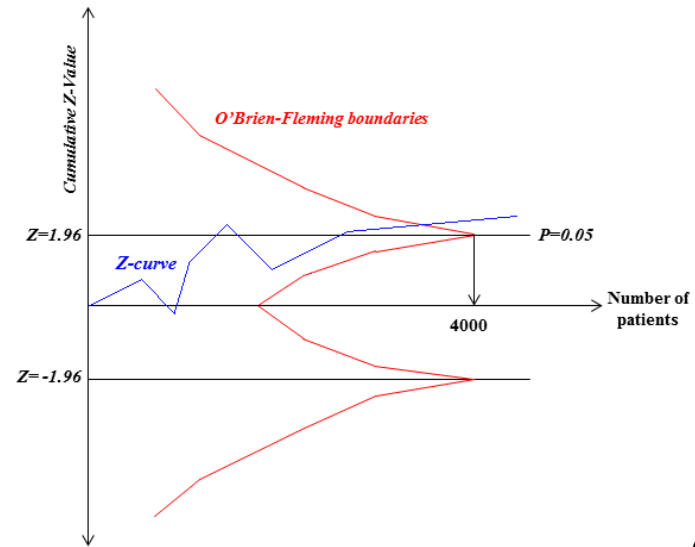
(α)



(β)



(γ)



(δ)

Εικόνα 3: Παραδείγματα μετα-αναλύσεων με τη μεθοδολογία διαδοχικής ανάλυσης δοκιμών.

Σημειώσεις: Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει την αθροιστική οριακή τιμή Z και οι κόκκινες γραμμές τα διαδοχικά όρια παρακολούθησης. (α) Μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει μία ψευδώς θετική τιμή Z στην τέταρτη αθροιστική μετα-ανάλυση (η μπλε γραμμή προσπέρνα την οριακή τιμή $Z=1.96$). Με την εισαγωγή της τελευταίας μελέτης το τελικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης είναι ασφές χρησιμοποιώντας είτε βάση της συμβατικής τιμή Z ($Z < 1.96$ ενώ δεν έχει επιτευχθεί το απαραίτητο μέγεθος πληροφορίας - IS) είτε βάση των τιμών από τα όρια O'Brien-Fleming. (β) Μετα-ανάλυση που ενώ δεν έχει επιτευχθεί το απαραίτητο IS, το αποτέλεσμα είναι οριστικό καθώς έχουν ξεπεραστεί τα όρια ματαιότητας O'Brien-Fleming. (γ) Μετα-ανάλυση που ενώ δεν έχει επιτευχθεί το απαραίτητο IS, το αποτέλεσμα είναι οριστικό καθώς έχουν ξεπεραστεί τα όρια υπεροχής O'Brien-Fleming αλλά επίσης έχει επιτευχθεί το απαραίτητο IS και η μπλε γραμμή της τιμής Z ξεπερνά τη συμβατική τιμή 1.96. (δ) Μετα-ανάλυση με οριστικά αποτελέσματα καθώς έχουν ξεπεραστεί τα όρια υπεροχής O'Brien-Fleming αλλά επίσης έχει επιτευχθεί το απαραίτητο IS και η μπλε γραμμή της τιμής Z ξεπερνά τη συμβατική τιμή 1.96.

1.1.4 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η μεθοδολογική και εμπειρική αποτίμηση σχέσεων αιτιότητας όταν αυτές προέρχονται από μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Συγκεκριμένα, η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει τους εξής επιμέρους στόχους:

1. Την αναζήτηση, τον προσδιορισμό και την αξιολόγηση δημοσιευμένων μεθοδολογιών οι οποίες συνεισφέρουν στην αποτίμηση αιτιολογικών συσχετίσεων έκθεσης-έκβασης και οι οποίες προκύπτουν από μία σύνθεση πληροφορίας από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με χρήση τεχνικών μετα-ανάλυσης.
2. Εφαρμογή μίας προσέγγισης μετα-ανάλυσης και υποστήριξη αυτής με τεχνικές όπως η μεθοδολογία διαδοχικής ανάλυσης δοκιμών καθώς και η αξιολόγηση της ποιότητας των συσσωρευμένων τεκμηρίων, χρησιμοποιώντας ως παράδειγμα την επίδραση της λήψης συμπληρωμάτων διατροφής με ω-3 πολύ-ακόρεστα λιπαρά οξέα σε σχέση με σκληρές καρδιαγγειακές εκβάσεις, όπως αυτή έχει αποτιμηθεί μέσα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.
3. Την εφαρμογή ενός μέτρου εκτίμησης το οποίο έχει άμεση κλινική αιτιώδη ερμηνεία, τον «αριθμό ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν (number needed to treat - NNT)» με σκοπό να αποφευχθεί μία επιπλέον ανεπιθύμητη έκβαση, την έκφραση των αποτελεσμάτων από μετα-αναλύσεις μέσω του δείκτη αυτού και τέλος την αξιολόγηση παραγόντων που μπορεί να περιορίζουν μία αιτιώδη ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Για την εφαρμογή του δείκτη χρησιμοποιείται ως παράδειγμα η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των κορυφαίων σε πωλήσεις φαρμάκων παγκοσμίως όπως αυτή αποτυπώνεται στη βιβλιογραφία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΩΝ ΑΙΤΙΩΔΟΥΣ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΣΕ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

2.1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως αναφέρθηκε πριν, στην τεκμηριωμένη ιατρική οι τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές θεωρείται ότι παρέχουν τα υψηλότερα επίπεδα επιδημιολογικών τεκμηρίων λόγω της ικανότητάς τους να εκτιμούν όσο το δυνατόν καλύτερα μία αιτιώδη σχέση σε σύγκριση με άλλους σχεδιασμούς μελετών. Συνδυάζοντας στοιχεία από ΤΚΔ με τεχνικές σύνθεσης πληροφορίας όπως είναι η μετα-ανάλυση, μπορεί κανείς δυνητικά να επιτύχει υψηλότερο επίπεδο τεκμηρίωσης καθώς αυξάνεται η ισχύς να παρατηρηθεί μία συσχέτιση. Ένας περιορισμός αυτής της προσέγγισης είναι ότι παρόλο που η εκτίμηση κάθε μελέτης ξεχωριστά μπορεί ενδεχομένως να έχει αιτιώδη ερμηνεία, η σύνθεσή τους μπορεί να χάσει αυτήν την ιδιότητα, κυρίως λόγω διαφορών στα εγγενή χαρακτηριστικά των μελετών, συμπεριλαμβανομένων διαφορών στους πληθυσμούς, στις θεραπείες ή / και σχετικά με τον ορισμό των εκβάσεων μεταξύ των μελετών.

Στο στάδιο αυτό της διδακτορικής διατριβής, ο στόχος ήταν **ο εντοπισμός και την αξιολόγηση μεθοδολογιών που σχετίζονται με την εφαρμογή ενός σαφώς καθορισμένου αιτιολογικού πλαισίου για μετα-ανάλυση και στη συζήτηση σχετικά με την ερμηνεία και την επιστημονική σημασία μίας τέτοιας αιτιώδους εκτίμησης**. Η παρούσα εργασία χωρίζεται σε δύο επιμέρους μέρη. Το πρώτο μέρος

εστιάζει στις δημοσιευμένες μεθοδολογίες που αφορούν τον προσδιορισμό και την εκτίμηση των αιτιωδών σχέσεων που προκύπτουν από μετα-αναλύσεις ΤΚΔ καθώς και στην παρουσίαση των υποκείμενων υποθέσεων των μεθοδολογιών αυτών. Στο δεύτερο μέρος γίνεται μία συζήτηση σχετικά με την αληθοφάνεια των υποθέσεων και των ζητημάτων που αφορούν τη γενικευσιμότητα και την επιστημονική σημασία των εκτιμήσεων που προέρχονται από τις μεθοδολογίες αυτές.

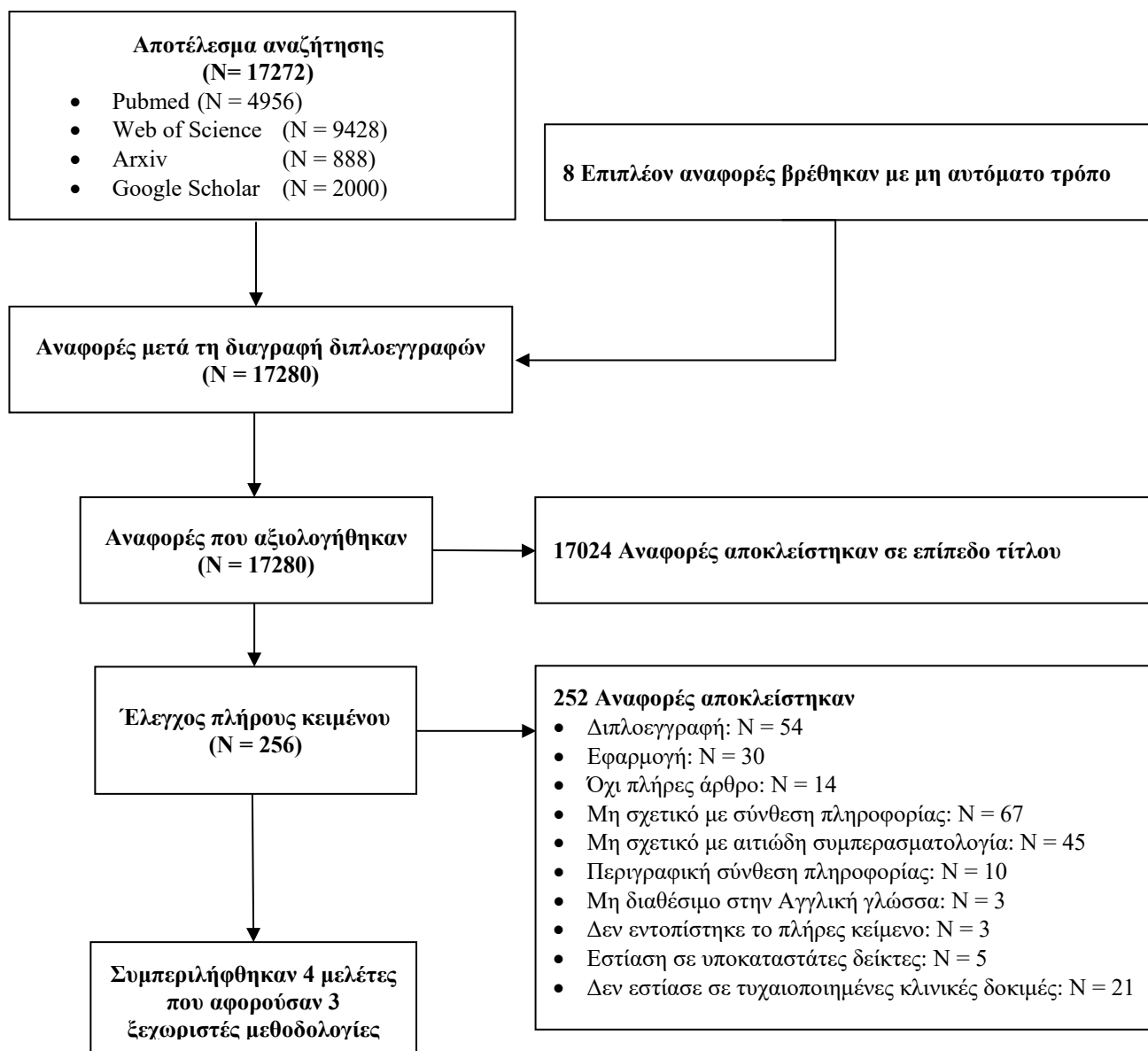
2.1.2 ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση σε τέσσερις βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων (Wed of Science, Pubmed, Arxiv, και Google Scholar) χρησιμοποιώντας τον εξής αλγόριθμο αναζήτησης για την εύρεση των σχετικών μεθοδολογιών: «(causal* OR causat*) AND (meta-analysis OR metaanalysis OR "meta analysis" OR multilevel OR multilevel OR "multi level" OR hierarchical OR meta-synthesis OR "meta synthesis" OR metasynthesis)». Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε έως τον Απρίλιο του έτους 2020. Η αναζήτηση συμπληρώθηκε με μη αυτόματες αναζητήσεις και μελέτη των βιβλιογραφικών αναφορών όλων των επιλέξιμων μελετών. Ο εντοπισμός των σχετικών μελετών επικεντρώθηκε σε μεθοδολογίες που παρουσίαζαν ένα σαφώς καθορισμένο αιτιολογικό πλαίσιο που αφορούσε μοντέλα μετα-ανάλυσης για ΤΚΔ. Συμπεριλήφθηκαν μεθοδολογίες που περιέγραφαν μία σχέση αιτιότητας στα πλαίσια του μοντέλου αιτιότητας Rubin. Μελέτες που χρησιμοποιούσαν μόνο τα κριτήρια Bradford-Hill αποκλείστηκαν. Εξαιρέθηκαν επίσης μελέτες που αξιολογούσαν αιτιότητα Granger, μία προσέγγιση η οποία σχετίζεται περισσότερο με την πρόβλεψη ενός γεγονότος στο χρόνο και λιγότερο με την αιτιώδη συνάφεια ενός αίτιου και ενός αιτιατού. Μελέτες που δε σχετιζόνταν με μεθοδολογίες σύνθεσης

τεκμηρίων καθώς επίσης και απλές εφαρμογές μεθοδολογιών (όπου δεν γινόταν ανάπτυξη μίας θεωρίας/ ή επέκταση ενός μεθοδολογικού πλαισίου) αποκλείστηκαν.

2.1.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο αλγόριθμος αναζήτησης απέδωσε συνολικά 17280 τίτλους μέχρι τον Απρίλιο του έτους 2020. Μετά την αρχική διαλογή σε επίπεδο τίτλων, εξετάστηκαν συνολικά 256 άρθρα σε πλήρες κείμενο. Τέλος, κρίθηκαν επιλέξιμες τρεις διαφορετικές μεθοδολογίες που παρουσίαζαν ένα σαφώς καθορισμένο πλαίσιο αιτιώδους συμπερασματολογίας σε μετα-αναλύσεις ΤΚΔ, οι οποίες προέρχονταν από τέσσερις επιμέρους δημοσιεύσεις (26-29). **(Εικόνα 4)**. Δύο μεθοδολογίες βασίζονταν σε μετα-αναλύσεις που έκαναν χρήση ατομικών δεδομένων από τους συμμετέχοντες (IPD), ενώ για την τελευταία, που αφορούσε μετα-ανάλυση δικτύου (network meta-analysis), αρκούσαν τα συνοπτικά αποτελέσματα των αρχικών ΤΚΔ.



Εικόνα 4: Διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής αναζήτησης για μεθοδολογίες αιτιώδους συμπερασματολογίας σε μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

2.1.3.1 Μέθοδοι αναγνώρισης και εκτίμησης αιτιωδών σχέσεων από μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών

2.1.3.1.1 Μέθοδοι που κάνουν χρήση ατομικών δεδομένων των συμμετεχόντων

Οι Sobel κ.ά. (26) περιέγραψαν ένα μεθοδολογικό πλαίσιο όπου οι αιτιώδεις εκτιμήσεις μπορούν να προκύψουν από μία μετα-ανάλυση ΤΚΔ όταν είναι διαθέσιμα τα ατομικά

δεδομένα των συμμετεχόντων (IPD). Οι συγγραφείς εστίασαν το έργο τους στον εντοπισμό και τη στάθμιση πιθανών πηγών ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Περιορίστηκαν σε τέσσερις πιθανές πηγές ετερογένειας: ασυνέπεια στην απόκριση στην παρέμβαση (response inconsistency), μη ισοδύναμες παρεμβάσεις (non-equivalent treatments), εκχώρηση θεραπείας με μη αγνοήσιμο τρόπο (non-ignorable treatment assignment) και μεταβλητότητα στη σύνθεση των διαφορετικών μελετών ως προς τους συμμετέχοντες (variability in the composition of units). Στο **Πλαίσιο 2** παρουσιάζονται οι συνθήκες αναγνωρισιμότητας των Sobel κ.ά..

Έστω s το οποίο δηλώνει τη δοκιμή $s \in \mathcal{S} = (1, \dots, m)$ όπου το \mathcal{S} είναι ένα πεπερασμένο σύνολο μελετών. Έστω επίσης t το οποίο δηλώνει την παρέμβαση με $t \in \mathcal{T} = (1, \dots, L)$ όπου το \mathcal{T} είναι ένα πεπερασμένο σύνολο παρεμβάσεων. Τότε, το \mathcal{T}_s δηλώνει το σύνολο των παρεμβάσεων στη μελέτη s . Έστω \mathbf{X}_i ένα σύνολο παρατηρούμενων συμμεταβλητών, συμπεριλαμβανομένων τόσο μεταβλητών στο επίπεδο του ατόμου (χαρακτηριστικά του ατόμου που μπορεί να μεταβάλλονται μεταξύ των ατόμων) όσο και μεταβλητών στο επίπεδο μελέτης (χαρακτηριστικά της ίδιας της μελέτης που είναι ίδια για όλα τα άτομα μίας μελέτης αλλά που μπορεί να μεταβάλλονται μεταξύ των μελετών). Το $Y_i \equiv Y_i(s_i; t_i)$ είναι το παρατηρούμενο αποτέλεσμα για το άτομο i που βρίσκεται υπό θεραπεία t στη μελέτη s .

Οι συγγραφείς επεκτείνουν το πλαίσιο των αντιπαραδειγμάτων σε πολλαπλές μελέτες λαμβάνοντας υπόψη τα πιθανά αποτελέσματα που θα είχε ένα άτομο i εάν συμμετείχε σε διαφορετική δοκιμή. Έστω επίσης $\mathbf{t} = (t_1, \dots, t_n)$ και $\mathbf{s} = (s_1, \dots, s_n)$, όπου $t_i \in \mathcal{T}$, $s_i \in \mathcal{S}$, $i = 1, \dots, n$, και έστω $Y_i(\mathbf{s}; \mathbf{t})$ το διάνυσμα των αποκρίσεων του ατόμου i κάτω από την ανάθεσή του στις μελέτες \mathbf{s} και εκχώρηση των παρεμβάσεων \mathbf{t} .

Πλαίσιο 2: Συνθήκες για την αναγνώριση μίας αιτιώδους σχέσης σε μετα-ανάλυση κατά Sobel κ.ά..

A1. Επέκταση της SUTVA (eSUTVA): Για όλες τις δυνατές αναθέσεις του ατόμου i στις μελέτες s και εκχωρήσεις παρεμβάσεων t ισχύει ότι:

$$Y_i(s; t) = Y_i(s_i; t_i) \equiv Y_i(s; t)$$

A2. Υπόθεση της δειγματοληψίας των μελετών: Για όλα τα άτομα i στη μελέτη s , με $s = 1, \dots, m$, τα τυχαία διανύσματα $Y_i; \mathbf{X}_i \mid S_i = s; T_i = t$ είναι ανεξάρτητα και όμοια κατανομημένα:

$$Y; \mathbf{X} \mid S = s; T = t$$

A3a. Ισχυρή συνέπεια απόκρισης για την παρέμβαση t (strong response consistency): Για κάθε ζεύγος μελετών $s; s'$ και για κάθε άτομο i ισχύει:

$$Y_i(s; t) = Y_i(s'; t)$$

A3β. Ασθενής συνέπεια απόκρισης για την παρέμβαση t (weak response consistency): Για κάθε ζεύγος μελετών $s; s'$ και για διάνυσμα παρατηρούμενων συμμεταβλητών \mathbf{X} :

$$F(y(s; t) \mid S = s'; \mathbf{X} = \mathbf{x}) = F(y(s'; t) \mid S = s'; \mathbf{X} = \mathbf{x})$$

A4. Ασθενής συνέπεια της επίδρασης της παρέμβασης t έναντι της παρέμβασης t' (weak consistency of effects of treatment): Για κάθε ζεύγος μελετών $s; s'$ και για διάνυσμα παρατηρούμενων συμμεταβλητών \mathbf{X} , οι αιτιώδεις εκτιμητές είναι:

$$\begin{aligned} &H(F(y(s; t) \mid S = s'; \mathbf{X} = \mathbf{x}); F(y(s; t') \mid S = s'; \mathbf{X} = \mathbf{x})) = \\ &H(F(y(s'; t) \mid S = s'; \mathbf{X} = \mathbf{x}); F(y(s'; t') \mid S = s'; \mathbf{X} = \mathbf{x})) \end{aligned}$$

A5a. Ισχυρή ισοδυναμία των παρεμβάσεων t_1 και t_2 στη μελέτη s (strong equivalence of treatments): Για κάθε i :

$$Y_i(s; t_1) = Y_i(s; t_2)$$

A5β. Ασθενής ισοδυναμία των παρεμβάσεων t_1 και t_2 στη μελέτη s (weak equivalence of treatments):

$$F(y(s; t_1) \mid S = s; \mathbf{X} = \mathbf{x}) = F(y(s; t_2) \mid S = s; \mathbf{X} = \mathbf{x})$$

A6. Εκχώρηση της παρέμβασης αγνοήσιμη (unconfounded treatment assignment) δεδομένου ενός διανύσματος παρατηρούμενων συμμεταβλητών \mathbf{X} : Για κάθε μελέτη s , και παρέμβαση $t \in \mathcal{T}_s$ ισχύει:

$$F(y(s; t) \mid T = t; S = s; \mathbf{X}_1 = \mathbf{x}_1) = F(y(s; t) \mid S = s; \mathbf{X}_1 = \mathbf{x}_1)$$

A7. Επιλογή μελετών αγνοήσιμη (unconfounded study selection), δοθέντος ενός διανύσματος παρατηρούμενων συμμεταβλητών \mathbf{X} : Για κάθε ζεύγος μελετών $s; s'$ και παρέμβαση t ισχύει:

$$F(y(s; t) \mid S = s; \mathbf{X}_2 = \mathbf{x}_2) = F(y(s; t) \mid S = s'; \mathbf{X}_2 = \mathbf{x}_2)$$

Η συνθήκη **A1** είναι η επέκταση της SUTVA σε πολλαπλές μελέτες και παρεμβάσεις. Η συνθήκη **A2** δηλώνει ότι κάθε δοκιμή περιλαμβάνει ένα τυχαίο δείγμα από τον αντίστοιχο πληθυσμό της. Οι συνθήκες **A3a** και **A3b** δηλώνουν ότι το αποτέλεσμα μίας παρέμβασης είναι το ίδιο σε όλες τις μελέτες αδέσμευτο ή δεσμευμένο δοθέντος ενός συνόλου παρατηρούμενων συμμεταβλητών. Η συνθήκη **A4** χαλαρώνει περαιτέρω τις προαναφερθείσες υποθέσεις δηλώνοντας ότι η σχετική επίδραση της παρέμβασης t έναντι της παρέμβασης t' είναι η ίδια σε όλες τις μελέτες, αδέσμευτη ή δεσμευμένη δοθέντος ενός συνόλου παρατηρούμενων συμμεταβλητών. Οι συνθήκες **A5a** και **A5b** δηλώνουν ότι αν και ενδέχεται να υπάρχουν διαφορετικές εκδοχές της παρέμβασης, η επίδρασή τους στα πιθανά αποτελέσματα είναι ισοδύναμη. Αυτό επιτρέπει την ομαδοποίηση πολλών παρεμβάσεων. Η συνθήκη **A6** είναι η κλασική υπόθεση αγνοησιμότητας. Εάν όλες οι μελέτες είναι τυχαιοποιημένες δοκιμές, αυτή η υπόθεση αναμένεται να ισχύει αδέσμευτα ή δεσμευμένα δοθέντος X_1 . Με βάση την **A7** οι συγγραφείς αναγνωρίζουν ότι διαφορετικές μελέτες μπορεί να διαλέξουν τους συμμετέχοντες από διαφορετικούς πληθυσμούς, αλλά υποθέτουν ότι δοθέντος ενός συνόλου συμμεταβλητών X_2 , η ανάθεση των ατόμων στις μελέτες είναι αγνοήσιμη. Οι συγγραφείς τονίζουν ότι μερικές από αυτές τις συνθήκες δεν μπορούν να αξιολογηθούν από μόνες τους, αλλά αν ορισμένες από αυτές αναμένεται να ισχύουν, τότε μπορεί κανείς να ελέγξει το κατά πόσο αυτές ισχύουν δοθέντος ότι οι υπόλοιπες υποθέσεις ισχύουν. Συνολικά, αυτό το μεθοδολογικό πλαίσιο δε χρησιμοποιεί μία πολύπλοκη αναλυτική προσέγγιση, αλλά βασίζεται αφενός στην αληθοφάνεια των προαναφερθεισών παραδοχών που πρέπει να ισχύουν και αφετέρου σε σωστό ορισμό του στατιστικού μοντέλου χρησιμοποιώντας συμμεταβλητές τόσο σε επίπεδο ατόμου όσο και σε επίπεδο μελέτης ή/και παρέμβασης καθώς και πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών.

Οι Dahabreh κ.ά. (27, 28) πρότειναν ένα πλαίσιο βάσει του οποίου οι εκτιμήσεις μετα-ανάλυσης έχουν αιτιώδη ερμηνεία και η εκτιμώμενη ΑΤΕ δύναται να «μεταφερθεί» σε έναν πληθυσμό-στόχο. Αυτή η προσέγγιση απαιτεί ατομικά δεδομένα (IPD) από τις τυχαιοποιημένες δοκιμές μαζί με δεδομένα των χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων κατά την έναρξη της μελέτης (baseline covariate data) από ένα τυχαίο δείγμα από τον πληθυσμό-στόχο, προκειμένου να ληφθούν υπόψη τυχόν διαφορές στις κατανομές. Οι συγγραφείς παρέχουν ένα σύνολο υποθέσεων για την αναγνωρισιμότητα των εκτιμητών και προτείνουν επίσης έναν εκτιμητή ο οποίος λαμβάνει υπόψη τυχόν διαφορές στις κατανομές μεταξύ μελετών και του πληθυσμού-στόχου (**Πλαίσιο 3**).

Οι συγγραφείς αναγνώρισαν πως αυτή η μέθοδος δειγματοληψίας μπορεί να οδηγήσει σε μεροληψία κατά την επιλογή δείγματος, δεδομένου ότι το ποσοστό του δείγματος από τον πληθυσμό δεν αναμένεται να είναι ανάλογο του υπερπληθυσμού λόγω της δειγματοληψίας ευκολίας που εφαρμόζεται στην πλειονότητα των ΤΚΔ. Αυτό το πλαίσιο προϋποθέτει ότι τα παρατηρούμενα δεδομένα επιλέγονται με τυχαία δειγματοληψία από έναν άπειρο υπερπληθυσμό ατόμων ο οποίος στρωματοποιείται ανά μελέτη S . Το μεθοδολογικό πλαίσιο αυτό ισχύει όταν στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες υπάρχει πλήρη τήρηση του πρωτοκόλλου και καμία απώλεια κατά την παρακολούθηση, το οποίο σημαίνει ότι οι εκτιμήσεις που θα υπολογίζονταν από μία ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία και κατά το πρωτόκολλο είναι ίσες.

Έστω η παρέμβαση t με $t \in \mathcal{T} = (1, \dots, L)$ όπου το \mathcal{T} είναι ένα πεπερασμένο σύνολο παρεμβάσεων. Έστω η μελέτη s με $s \in \mathcal{S} = (1, \dots, m)$ όπου \mathcal{S} είναι ένα πεπερασμένο σύνολο μελετών. Έστω επίσης $S = 0$ ο μη τυχαιοποιημένος πληθυσμός-στόχος. Τέλος, έστω ένα σύνολο παρατηρούμενων συμμεταβλητών κατά την έναρξη

της μελέτης \mathbf{X} . Τότε το $E[Y^t - Y^{t'} | S = 0]$ εκφράζει την ATE στον πληθυσμό-στόχο ($S = 0$) για τις θεραπείες t και t' .

Πλαίσιο 3: Συνθήκες για την αναγνώριση μίας αιτιώδους σχέσης σε μετα-ανάλυση κατά Dahabreh κ.ά..

B1. Συνέπεια των πιθανών αποτελεσμάτων: Εάν $T_i = t$; τότε $Y_i^t = Y_i$, για κάθε άτομο i στον πληθυσμό-στόχο ή τους υποκείμενους πληθυσμούς κάθε μελέτης S

B2. Δεσμευμένη αγνοσιμότητα ανάθεσης παρέμβασης T : Για κάθε δοκιμή $s \in \mathcal{S}$, κάθε θεραπεία $t \in \mathcal{T}$ και κάθε \mathbf{x} με $f(\mathbf{x}; S = s) > 0$ ισχύει ότι:

$$E[Y^t | \mathbf{X} = \mathbf{x}; S = s; T = t] = E[Y^t | \mathbf{X} = \mathbf{x}; S = s]$$

B3. Θετικότητα της πιθανότητας ανάθεσης της παρέμβασης στις μελέτες: Για κάθε θεραπεία $t \in \mathcal{T}$, για κάθε μελέτη $s \in \mathcal{S}$ και κάθε \mathbf{x} με $f(\mathbf{x}; S = s) > 0$ ισχύει ότι:

$$\Pr[T = t | \mathbf{X} = \mathbf{x}; S = s] > 0$$

B4. Δεσμευμένη αγνοσιμότητα του μέτρου επίδρασης μεταξύ των μελετών και του πληθυσμού-στόχου: Για κάθε ζεύγος θεραπειών t και $t' \in \mathcal{T}$ ισχύει ότι:

$$E[Y^t - Y^{t'} | \mathbf{X} = \mathbf{x}; S = 0] = E[Y^t - Y^{t'} | \mathbf{X} = \mathbf{x}; S = s],$$

για κάθε μελέτη $s \in \mathcal{S}$ και κάθε \mathbf{x} με $f(\mathbf{x}; S = s) > 0$

B5. Θετικότητα της πιθανότητας συμμετοχής στις δοκιμές: Για κάθε $s \in \mathcal{S}$ και για κάθε \mathbf{x} με $f(\mathbf{x}; S = 0) > 0$ ισχύει ότι:

$$\Pr[S = s | \mathbf{X} = \mathbf{x}] > 0$$

Υπό τις συνθήκες B4 και B5, η δεσμευμένη μέση διαφορά κάθε μελέτης είναι ίση με την δεσμευμένη αιτιώδη επίδραση στον πληθυσμό-στόχο:

$$E[Y^t - Y^{t'} | \mathbf{X}; S = 1] = E[Y^t - Y^{t'} | \mathbf{X}; S = m] = E[Y^t - Y^{t'} | \mathbf{X}; S = 0]$$

Υπό τις συνθήκες B1 – B3, η κοινή δεσμευμένη μέση διαφορά δίνεται από τον τύπο:

$$\begin{aligned} \tau(t; t'; \mathbf{X}) &\equiv E[Y | \mathbf{X}; S = 1; T = t] - E[Y | \mathbf{X}; S = 1; T = t'] = \dots = \\ &E[Y | \mathbf{X}; S = m; T = t] - E[Y | \mathbf{X}; S = m; T = t'] \end{aligned}$$

Τέλος, η ATE για τον πληθυσμό-στόχο είναι:

$$E[Y^t - Y^{t'} | \mathbf{X}; S = 0] \equiv E[\tau(t; t'; \mathbf{X}) | S = 0]$$

Η συνθήκη **B1** δηλώνει ότι η επίδραση της παρέμβασης είναι συνεπής ανεξάρτητα από τη συμμετοχή στη μελέτη. Οι συνθήκες **B2** και **B3** αναμένεται να ισχύουν στις μελέτες λόγω τυχαιοποίησης. Η συνθήκη **B4** υπονοεί ότι οι επιδράσεις των παρεμβάσεων δεν επηρεάζουν την ATE δοθέντος ενός διανύσματος συμμεταβλητών κατά την έναρξη της μελέτης **X**. Τέλος, η συνθήκη **B5** δηλώνει ότι η πιθανότητα παρατήρησης των μοτίβων των συμμεταβλητών στις οποίες στηρίζεται η συνθήκη **B4**, είναι μη μηδενική. Αν οι **B1 – B5** ισχύουν, η συμπερασματολογία κάθε μελέτης μπορεί να μεταφερθεί στον πληθυσμό-στόχο. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τις **B4** και **B5**, εντός των στρωμάτων των συμμεταβλητών κατά την έναρξη της μελέτης, η ATE είναι ανεξάρτητη από τη συμμετοχή της μελέτης στο σύνολο \mathcal{S} . Όταν γίνεται σύνθεση πολλαπλών μελετών, η συνθήκη θετικότητας **B5** μπορεί να χαλαρώσει με την προϋπόθεση 1) ότι η δεσμευμένη ATE ανά μελέτη είναι ίση με τη δεσμευμένη ATE του πληθυσμού-στόχου δοθέντος ενός διανύσματος συμμεταβλητών κατά την έναρξη της μελέτης **X** και 2) ότι η πιθανότητα παρατήρησης ίδιων μοτίβων **X** σε διαφορετικές μελέτες είναι μη μηδενική. Όλες οι συνθήκες **B1 – B5** υποθέτουν πλήρη συμμόρφωση με το πρωτόκολλο και πλήρη παρακολούθηση των ατόμων στις μελέτες (καμία απώλεια κατά την παρακολούθηση - attrition).

Με βάση το παραπάνω σύνολο συνθηκών αναγνωρισιμότητας, οι Dahabreh κ.ά. (27, 28) παρείχαν δύο προσεγγίσεις για την εκτίμηση της ATE. Η πρώτη προσέγγιση μοντελοποιεί τη δεσμευμένη ATE απευθείας από το σύνολο των μελετών και των συμμεταβλητών κατά την έναρξη της μελέτης. Η δεύτερη μέθοδος εκτίμησης βασίζεται σε έναν σταθμισμένο εκτιμητή, εφαρμόζοντας ξεχωριστά βάρη ανά μελέτη τα οποία ορίζονται βάσει της πιθανότητας συμμετοχής και της παρέμβασης (βλ.(27, 28) για λεπτομέρειες). Σε καμία από τις δύο περιπτώσεις δεν υπάρχει αναλυτικός τρόπος υπολογισμού ενός μέτρου διασποράς όπως της διακύμανσης ή του διαστήματος

εμπιστοσύνης και επομένως οι συγγραφείς προτείνουν ότι τα διαστήματα εμπιστοσύνης μπορούν να υπολογιστούν με άλλες προσεγγίσεις, όπως για παράδειγμα με χρήση τεχνικών, όπως η μέθοδος Wald ή η επαναληπτική μέθοδος bootstrap.

2.1.3.1.2 Μέθοδοι που κάνουν χρήση των συνοπτικών εκτιμήσεων των μελετών

Οι Schnitzer κ.ά. (29) περιέγραψαν ένα πλαίσιο όπου οι αιτιώδεις εκτιμήσεις μπορούν να προκύψουν από μετα-ανάλυση δικτύου, χρησιμοποιώντας συνοπτικά αποτελέσματα από πολλαπλές ΤΚΔ. Αυτή η προσέγγιση επικεντρώνεται στην εκτίμηση μίας μέσης επίδρασης της παρέμβασης υπό την παρουσία ετερογένειας που προέρχεται από πιθανές διαφορές στα χαρακτηριστικά των μελετών. Οι συγγραφείς ορίζουν ένα περιθώριο αιτιώδη εκτιμητή, ο οποίος δεν εξαρτάται από κάποιο μοντέλο, και περιγράφουν τις βασικές παραδοχές που απαιτούνται για να είναι αναγνωρίσιμος υπό την ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων σε επίπεδο μελέτης. Η μεθοδολογία αυτή υιοθετεί μία προσέγγιση μετα-ανάλυσης δικτύου με βάση τα σκέλη παρέμβασης (arm-based approach). Η προσέγγιση αυτή εκτιμά τις επιμέρους επιδράσεις του κάθε σκέλους παρέμβασης (arm-specific effects), σε αντίθεση με μία προσέγγιση μετα-ανάλυσης δικτύου με βάση τις μελέτες (study-based approach), η οποία εκτιμά τις επιμέρους επιδράσεις της εκάστοτε μελέτης (study-specific effects).

Στην προσέγγιση με βάση τα σκέλη παρέμβασης, οι συγγραφείς υποθέτουν ότι κάθε μελέτη δειγματοληπτεί τυχαία από τον αντίστοιχο πληθυσμό τους και λόγω τυχαιοποίησης, κάθε σκέλος παρέμβασης είναι αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού αναφοράς. Στη συνέχεια, οι συγγραφείς ορίζουν τον υπερπληθυσμό τους (κάνοντας χρήση του όρου «μεταπληθυσμός») ως την ένωση των πληθυσμών αναφοράς των μελετών. Λόγω των διαφορών μεταξύ των μελετών, οι συγγραφείς υποθέτουν ότι κάθε

ΤΚΔ μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτική του υπερπληθυσμού και επίσης ότι κάθε ΤΚΔ εκτιμά τη δική της ξεχωριστή επίδραση. Επομένως, για να ληφθούν υπόψη οι διαφορές μεταξύ των μελετών, θα πρέπει να γίνει στάθμιση για τυχόν παράγοντες που συμβάλλουν αφενός στη διαφορική εκχώρηση της παρέμβασης θεραπείας και αφετέρου σε δυνητικές διαφορές στην κατανομή της έκβασης μεταξύ των μελετών.

Όσον αφορά στο υπολογιστικό μέρος, συνολικά, παρουσιάζονται και συγκρίνονται σε μία μελέτη προσομοίωσης τρεις μέθοδοι εκτίμησης (G – Computation, βάρη αντίστροφης πιθανότητας στάθμισης της θεραπείας [inverse probability of treatment weighting – IPTW], στοχευμένη εκτίμηση βάσει ελάχιστης απώλειας [targeted minimum loss-based estimation – TMLE]). Η μέθοδος G – Computation είναι ένας εκτιμητής υποκατάστασης μέγιστης πιθανοφάνειας στα πλαίσια μίας G – formula ανάλυσης (30) και είναι μία ανάλυση δύο σταδίων. Σε αυτή την προσέγγιση οι συγγραφείς ξεκινούν εφαρμόζοντας ένα μοντέλο παλινδρόμησης που εκτιμά το αποτέλεσμα κάθε σκέλους i στη μελέτη s χρησιμοποιώντας όλα τα σκέλη ανεξάρτητα από την ανάθεση της παρέμβασης. Στο επόμενο βήμα εκτιμάται η προβλεπόμενη επίδραση για κάθε θεραπεία και υπολογίζεται μία μέση επίδραση μεταξύ όλων των μελετών. Τέλος, το τυπικό σφάλμα της εκτίμησης με G – Computation υπολογίζεται με επαναληπτικές μεθόδους bootstrap. Το μειονέκτημα αυτής της προσέγγισης είναι ότι ο σωστός ορισμός του αρχικού μοντέλου είναι δύσκολος.

Η δεύτερη μέθοδος βασίζεται σε βάρη αντίστροφης πιθανότητας (IPTW) όπου υπολογίζεται ένα σκορ τάσης (propensity score) που εκτιμά την πιθανότητα κάθε σκέλους παρέμβασης να λάβει τη θεραπεία και αυτή η πιθανότητα χρησιμοποιείται ως βάρος για τη δημιουργία ενός «ψευδο-πληθυσμού» από εκτιμημένα σκέλη παρέμβασης που είναι απαλλαγμένα από συγχυτικούς παράγοντες σε επίπεδο μελετών. Τα μειονεκτήματα αυτής της προσέγγισης είναι ότι ο αριθμός των μελετών που πρέπει να

συμπεριληφθούν στην ανάλυση πρέπει να είναι αρκετά μεγάλος για να γίνει σωστή εκτίμηση, καθώς επίσης το ότι πρέπει να έχει γίνει ένας σωστός ορισμός του μοντέλου για την ανάλυση.

Η TMLE είναι μία διπλά-ανθεκτική (doubly-robust) μέθοδος που περιλαμβάνει την εκτίμηση των επιδράσεων σε κάθε σκέλος παρέμβασης, προσαρμόζοντας ένα μοντέλο για την αναμενόμενη τιμή των εκτιμήσεων κάθε σκέλους παρέμβασης και υπολογίζοντας τις προβλέψεις για εκτιμήσεις των επιδράσεων των μελετών. Στο επόμενο βήμα, αυτές οι προβλέψεις ενημερώνονται με μία λογιστική παλινδρόμηση χωρίς σταθερό όρο χρησιμοποιώντας μόνο τα σκέλη στα οποία έχει χορηγηθεί η παρέμβαση και την εκτιμώμενη πιθανότητα από τη μέθοδο IPTW ως μοναδική συμμεταβλητή. Αν το μοντέλο για το σκορ τάσης (propensity score) ή το μοντέλο για την έκβαση έχει οριστεί σωστά, αυτή η μέθοδος παρέχει ένα συνεπή εκτιμητή, ενώ αν και τα δύο μοντέλα είναι σωστά ορισμένα, τότε ο εκτιμητής είναι και αποτελεσματικός. Με βάση μία μελέτη προσομοίωσης, η μέθοδος G – Computation είχε την καλύτερη απόδοση ακολουθούμενη από το TMLE. Οι μέθοδοι G – Computation και TMLE φάνηκαν να είναι πιο ευαίσθητες σε ένα μη καλώς καθορισμένο μοντέλο σχετικά με την IPTW, ωστόσο το τελευταίο παρείχε πιο μεροληπτικές και με μεγαλύτερη διακύμανση εκτιμήσεις όταν ο αριθμός των μελετών ήταν μικρός.

2.1.3.2 Η σημασία του εννοιολογικού πλαισίου

2.1.3.2.1 Διαδικασία γέννησης των δεδομένων, μέθοδος δειγματοληψίας, μοντέλα κοινής, σταθερών και τυχαίων επιδράσεων

Αν και σπάνιες, στη βιβλιογραφία υπάρχουν προσεγγίσεις για τον προσδιορισμό των αιτιωδών επιδράσεων σε ένα πλαίσιο μετα-ανάλυσης τυχαιοποιημένων κλινικών

δοκιμών. Ωστόσο, υπάρχει ένα πιο θεμελιώδες ζήτημα που είναι άξιο προσοχής και το οποίο σχετίζεται με το κατά πόσο μία κατά τα άλλα έγκυρη αιτιώδης εκτίμηση έχει πραγματική επιστημονική σημασία ή / και κλινική εφαρμογή. Αυτό το ζήτημα σχετίζεται άμεσα με τον τρόπο προσδιορισμού της διαδικασίας γέννησης των δεδομένων τόσο σε επίπεδο μελετών όσο και σε επίπεδο συμμετεχόντων.

Όπως παρουσιάστηκε παραπάνω στην ενότητα 1.1.3.1, υπάρχουν τρεις βασικές προσεγγίσεις στη σύνθεση μελετών με μετα-ανάλυση. Αυτές οι τρεις μετα-αναλυτικές προσεγγίσεις στην πραγματικότητα προϋποθέτουν τρεις διαφορετικές διαδικασίες γέννησης δεδομένων και ανάλογα με την προσέγγιση που υιοθετεί κανείς, η ερμηνεία της συνοπτικής εκτίμησης της αιτιώδους επίδρασης της παρέμβασης μπορεί να είναι μεροληπτική.

2.1.3.2.2 Ερμηνεία και επιστημονική/κλινική σημασία των αιτιωδών επιδράσεων βάσει των ευρεθέντων μεθοδολογιών

Οι Sobel κ.ά. (26) δεν έκαναν κάποια παρατήρηση σχετικά με τον τρόπο επιλογής των μελετών που περιλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση τους. Ωστόσο, η συνθήκη A7 υποδηλώνει ότι κάθε μελέτη δειγματοληπτεί από το δικό της ξεχωριστό πληθυσμό αναφοράς, πράγμα που σημαίνει ότι ο υπερπληθυσμός είναι μία μίξη των πληθυσμών αναφοράς όλων των μελετών. Οι Schnitzer κ.ά. (29) ανέφεραν ρητά ότι τα άτομα που συμμετέχουν σε κάθε μελέτη είναι τυχαία δείγματα από τους δικούς τους πληθυσμούς αναφοράς και επιπλέον ορίσαν τον υπερπληθυσμό (μεταπληθυσμό) ως ένωση των πληθυσμών αναφοράς όλων των μελετών. Και οι δύο αυτές μεθοδολογίες υποθέτουν ότι κάθε μελέτη περιλαμβάνει ένα τυχαίο δείγμα του εκάστοτε πληθυσμού αναφοράς

και υποθέτουν, ρητά ή μη, ότι ο υποκείμενος υπερπληθυσμός όλων των μελετών είναι η ένωση των πληθυσμών αναφοράς όλων των μελετών.

Αυτές οι περιγραφές των υπερπληθυσμών είναι συμβατές με τα μοντέλα μετα-ανάλυσης σταθερής επίδρασης και τυχαίων επιδράσεων αλλά όχι με το μοντέλο κοινής επίδρασης. Αντιθέτως, η προσέγγιση των Dahabreh κ.ά. (27, 28) υπέθεσε ρητά ότι τα δεδομένα γεννήθηκαν με τυχαία δειγματοληψία από ένα άπειρο υπερπληθυσμό (στρωματοποιημένο ανά μελέτη S). Οι Dahabreh κ.ά. τονίζουν ότι αυτή η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε ένα μεροληπτικό δείγμα, δηλαδή η πιθανότητα των ατόμων να συμπεριληφθούν σε μία μελέτη διαφέρει μεταξύ του άπειρου υπερπληθυσμού και του δείγματος. Ωστόσο, οι τελικές αιτιώδεις επιδράσεις είναι ταυτόσημες. Οι Dahabreh κ.ά. υποστηρίζουν πως η ύπαρξη ενός τέτοιου υπερπληθυσμού είναι πιο πιθανή σε σχέση με τον άπειρο πληθυσμό των επιδράσεων που επικαλούνται οι μετα-αναλύσεις τυχαίων επιδράσεων (27, 28, 31).

Όλες οι μεθοδολογίες παρέχουν έγκυρη μέθοδο εκτίμησης ενός αποτελέσματος που έχει αιτιώδη ερμηνεία στους αντίστοιχους υπερπληθυσμούς. Ωστόσο, είναι επίσης σημαντικό να εξεταστεί εάν αυτοί οι υπερπληθυσμοί είναι πραγματικά εύλογοι πληθυσμοί που μπορούν να υπάρξουν φυσικά, ώστε η γενίκευση του εκτιμώμενου μέτρου αιτιώδους επίδρασης να έχει αντίκρισμα στην επιστημονική ή κλινική πράξη. Για το σκοπό αυτό, επιβάλλεται να αξιολογηθεί η διαδικασία γέννησης των δεδομένων των μελετών. Είναι συχνά λογικό να γίνεται η υπόθεση πως κάθε μελέτη δειγματοληπτεί τυχαία από τους αντίστοιχους πληθυσμούς αναφοράς. Ωστόσο, πρέπει να αναγνωριστεί το γεγονός πως στις περισσότερες περιπτώσεις φαίνεται αβάσιμο οι μελέτες να είναι ένα τυχαίο δείγμα από ένα πληθυσμό μελετών. Σε ένα τυχαίο δείγμα μελετών η κατανομή των χαρακτηριστικών του υπερπληθυσμού θα έπρεπε να είναι συνεπής με την κατανομή των χαρακτηριστικών ενός υπαρκτού πληθυσμού. Ωστόσο,

κάτι τέτοιο συμβαίνει σπάνια (32, 33) και μπορεί κανείς να υποστηρίξει ότι ένα τυχαίο δείγμα μελετών δεν μπορεί να υπάρξει φυσικά. Μία ένωση των μελετών δεν επηρεάζει άμεσα τις υποκείμενες υποθέσεις που επικαλείται μία μετα-ανάλυση κοινής επίδρασης ή τυχαίων επιδράσεων, οι οποίες αφορούν τη δειγματοληψία των εκτιμήσεων και όχι τη δειγματοληψία ίδιων των μελετών (32, 34). Παρόλα αυτά, αν δε ληφθούν υπόψη πιθανές διαφορές στη δομή του υπερπληθυσμού και ενός υπαρκτού πληθυσμού, η γενίκευση των εκτιμήσεων (η οποία θα είχε σχετική αιτιώδη ερμηνεία για τον υπερπληθυσμό) παρεμποδίζεται. Επομένως, πρέπει να είναι κανείς προσεκτικός όσον αφορά τη γενικευσιμότητα των αιτιωδών εκτιμήσεων από μετα-αναλύσεις, αν ο στόχος είναι να διατηρηθεί η αιτιώδης ερμηνεία.

Μία, ίσως αφελής, προσέγγιση θα ήταν να αγνοηθεί εμμέσως ή ρητά ο περιορισμός αυτός, υποθέτοντας ότι η αιτιώδης εκτίμηση από τη μετα-ανάλυση για τον υπερπληθυσμό είναι η ίδια ή αρκετά κοντά στην πραγματική εκτίμηση για τον φυσικό πληθυσμό. Εναλλακτικά, θα μπορούσε κανείς να αναγνωρίσει αυτό τον περιορισμό στη γενικευσιμότητα της εκτίμησης, αλλά παρόλα αυτά να περιγράψει την εκτίμηση παρόλα αυτά. Η εκτιμώμενη επίδραση, παρότι μεροληπτική (ως προς τον πληθυσμό αναφοράς), θα εξακολουθούσε να είναι η καλύτερη διαθέσιμη περιγραφή του αποτελέσματος. Σε σύγκριση με τις προσεγγίσεις των Sobel κ.ά. και Schnitzer κ.ά., η προσέγγιση των Dahabreh κ.ά. διευκολύνει εν μέρει τη γενίκευση αυτή, ακολουθώντας μία εναλλακτική προσέγγιση που εστιάζει σε υποθέσεις για τους πληθυσμούς μελετών και όχι σε υποθέσεις για τις εκτιμήσεις των μελετών, όπως συζητήθηκε νωρίτερα.

2.1.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτό το στάδιο έγινε αναζήτηση και αξιολόγηση δημοσιευμένων μεθοδολογιών που σχετίζονται με την περιγραφή μετα-αναλύσεων ΤΚΔ σχετικά με τη λήψη ενός αιτιώδους συνοπτικού εκτιμητή. Συνολικά, εντοπίστηκαν τρεις μεθοδολογίες που σχετίζονται άμεσα με μία αιτιολογικά σαφή περιγραφή μίας μετα-αναλυτικής εκτίμησης από ΤΚΔ.

Η πρώτη μεθοδολογία (26) παρείχε ένα σύνολο επτά παραδοχών αιτιώδους συμπερασματολογίας βάσει των οποίων μία αιτιώδης συνοπτική εκτίμηση από μετα-ανάλυση ΤΚΔ είναι αναγνωρίσιμη και δύναται να εκτιμηθεί. Αυτή η μεθοδολογία απαιτούσε ατομικά δεδομένα από όλες τις μελέτες για να λειτουργήσει, παρόμοια με μία μετα-ανάλυση ενός σταδίου. Ωστόσο, αυτή η μεθοδολογία διαφέρει υπολογιστικά από μία «κλασική» μετα-ανάλυση ενός σταδίου, δεδομένου ότι εφαρμόζει μόνο ένα μοντέλο παλινδρόμησης σε αντίθεση με τη μετα-ανάλυση ενός σταδίου, όπου είναι τυπικό να χρησιμοποιείται ένα ιεραρχικό μοντέλο για την εκτίμηση. Η δεύτερη μεθοδολογία (27, 28) βασίστηκε επίσης σε ατομικά δεδομένα συμμετεχόντων στις μελέτες και σε δεδομένα προερχόμενα από έναν πληθυσμό-στόχο, χρησιμοποιώντας ένα καλά προσδιορισμένο πλαίσιο αιτιώδους συμπερασματολογίας. Ένα μειονέκτημα της προσέγγισης αυτής είναι ότι απαιτεί χαρακτηριστικά από τον πληθυσμό-στόχο στον οποίο θα μεταφερθούν οι αιτιώδεις επιδράσεις. Δεδομένου ότι δεν είναι συχνά πιθανό να υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα δεδομένα από τον πληθυσμό-στόχο, η πραγματική εφαρμογή αυτής της προσέγγισης φαίνεται κάπως περιορισμένη. Η τελευταία μεθοδολογία (29) επικεντρώθηκε σε συνοπτικά δεδομένα κάνοντας χρήση μετα-ανάλυσης δικτύου. Αυτή η προσέγγιση προσπαθεί να λάβει υπόψη τις διαφορές μεταξύ των μελετών υπό τη μορφή συμμεταβλητών, προκειμένου να εκτιμήσει μία περιθώρια

αιτιώδη επίδραση για έναν υπερπληθυσμό που ορίζεται ως η ένωση των πληθυσμών αναφοράς των επιμέρους μελετών.

Ένας εγγενής περιορισμός τέτοιων προσεγγίσεων είναι η διαδικασία γέννησης δεδομένων για την επιλογή των μελετών. Παρόλο που όλες οι μεθοδολογίες παρέχουν έγκυρες αιτιώδεις εκτιμήσεις, αυτές περιορίζονται στους υπερπληθυσμούς τους αντίστοιχα. Καθώς σπάνια οι πραγματικές ΤΚΔ είναι τυχαίο δείγμα από έναν πληθυσμό μελετών που με τη σειρά τους το δείγμα δομεί έναν φυσικό πληθυσμό, είναι προφανές ότι οι υπερπληθυσμοί αυτοί μπορεί να διαφέρουν ουσιαστικά από έναν φυσικό πληθυσμό. Αν και αυτό το πρόβλημα μπορεί να μην παρεμποδίζει τη συμπερασματολογία σε μία «κλασική» μετα-ανάλυση, όπου ο στόχος δεν είναι η περιγραφή μίας αιτιώδους ερμηνείας του μέτρου σχέσης, θα δυσχέραινε σοβαρά κάθε προσπάθεια για αιτιώδη ερμηνεία των εν λόγω αποτελεσμάτων. Επομένως, αν και είναι χρήσιμο να συνοψίζεται και να παρέχεται η καλύτερη διαθέσιμη πληροφορία υπό τη μορφή μίας συνοπτικής εκτίμησης, απαιτείται προσοχή όταν ο στόχος είναι να γίνει αιτιώδης συμπερασματολογία. Θα πρέπει κανείς να εξετάσει τις διαφορές στη δομή μεταξύ των φυσικών και θεωρητικά κατασκευασμένων υπερπληθυσμών και να αξιολογήσει το κατά πόσο μία εκτιμώμενη αιτιώδης επίδραση είναι σχετική και στους δύο πληθυσμούς. Μόνο η προσέγγιση των Dahabreh κ.ά. (27, 28) αναγνώρισε αυτόν τον περιορισμό στη διαδικασία γέννησης δεδομένων και παρείχε μία περιορισμένη λύση υπό ορισμένες παραδοχές.

Υπάρχει μία εκτεταμένη βιβλιογραφία σχετικά με την επέκταση μίας αιτιώδους συμπερασματολογίας σε σύνθετους σχεδιασμούς ΤΚΔ (35, 36), σε ΤΚΔ με υποκαταστάτες δείκτες (37), ή σε δεδομένα από μη τυχαιοποιημένες μελέτες (μελέτες παρατήρησης ή ημι-πειραματικές μελέτες) χρησιμοποιώντας πολυεπίπεδα ή ιεραρχικά μοντέλα (38). Για παράδειγμα, μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη παρουσίασε μία

περιεκτική ανασκόπηση πολυεπίπεδων μοντέλων για αιτιώδη συμπερασματολογία εστιάζοντας σε τυχαιοποιημένα πειράματα στην εκπαίδευση (39). Τέλος, υπάρχουν επίσης προσπάθειες για τη σύνθεση δεδομένων από διαφορετικές πηγές (πειραματικές ή παρατήρησης) (40). Ωστόσο, αυτή είναι η πρώτη συστηματική προσπάθεια συγκέντρωσης και αξιολόγησης σχετικών μεθοδολογιών που επεκτείνουν το πλαίσιο αιτιώδους συμπερασματολογίας για την ενσωμάτωση δεδομένων από πολλαπλές ΤΚΔ χρησιμοποιώντας μία προσέγγιση σύνθεσης δεδομένων. Άλλες προσεγγίσεις στη σύνθεση τεκμηρίων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διερεύνηση της αιτιότητας έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία. Μία προσέγγιση που εστιάζει σε ένα ελαφρώς διαφορετικό επιστημονικό ερώτημα εξετάστηκε από τους Zhou κ.α. (41) οι οποίοι επικεντρώθηκαν στην εκτίμηση του μέσου αιτιώδους αποτελέσματος σε άτομα που συμμορφώνονται με το πρωτόκολλο (complier average causal effect - CACE) σε μετα-αναλύσεις ΤΚΔ με μη συμμόρφωση των συμμετεχόντων στα πρωτόκολλα των μελετών. Υπό το πλαίσιο της κύριας διαστρωμάτωσης (principal stratification) στην αιτιώδη συμπερασματολογία που προτάθηκε από τους Frangakis και Rubin (42), το οποίο λαμβάνει υπόψη τη μη συμμόρφωση των συμμετεχόντων στις ΤΚΔ, η εκτίμηση του CACE είναι μία εναλλακτική μορφή εκτίμησης της ATE για την εκτίμηση των αιτιωδών επιδράσεων. Το μοντέλο για την εκτίμηση του CACE που προτάθηκε από τους Zhou κ.α. (41) είναι ένα ιεραρχικό Μπεϋζιανό μοντέλο τυχαίων επιδράσεων σε επίπεδο ΤΚΔ το οποίο λαμβάνει υπόψη την ετερογένεια μεταξύ των ΤΚΔ. Η μελέτη αυτή δεν συμπεριλήφθηκε στην αξιολόγηση της παρούσας εργασίας διότι, παρότι παρείχε πληροφορίες για την εκτίμηση του CACE, δεν παρουσίαζε ένα ρητό πλαίσιο αιτιώδους συμπερασματολογίας, παρά μόνο αναλώθηκε στις παραδοχές του πλαισίου κύριας διαστρωμάτωσης σε μονήρεις ΤΚΔ. Τέλος οι μελέτες Μεντελιανής τυχαιοποίησης είναι μία άλλη εναλλακτική προσέγγιση εκτίμησης μίας αιτιώδους

σχέσης που βασίζονται στη σύνθεση δεδομένων από γενετικούς πολυμορφισμούς που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διερεύνηση της αιτιότητας (43) και ακολουθούν διαφορετική προσέγγιση που επικεντρώνεται πρωτίστως στην απόδειξη μίας αιτιώδους σχέσης και την αξιολόγηση των υποθέσεων της προσέγγισης αυτής.

Συνοψίζοντας, τόσο η μεθοδολογία αιτιώδους συμπερασματολογίας όσο και η μετα-ανάλυση ΤΚΔ θεωρούνται δύο από τα πιο χρήσιμα εργαλεία στη βιοϊατρική έρευνα. Παρόλα αυτά, φαίνεται να υπάρχει μόνο περιορισμένη προσπάθεια στη βιβλιογραφία για το συνδυασμό των προσεγγίσεων αυτών προκειμένου να επιτευχθούν υψηλότερα επίπεδα τεκμηρίων. Μέχρι σήμερα, μόνο ένας περιορισμένος αριθμός μεθοδολογικών πλαισίων έχει αντιμετωπίσει αυτό το ζήτημα, παρέχοντας τρόπους εύρεσης και υπολογισμού αιτιωδών εκτιμήσεων από μετα-αναλύσεις ΤΚΔ. Παρότι οι μεθοδολογίες αυτές παρέχουν μία έγκυρη αιτιώδη εκτίμηση, λόγω εγγενών περιορισμών των δεδομένων, όπως πιθανές παραβιάσεις του πρωτοκόλλου των μελετών ή περιορισμών στις παραδοχές σχετικά με τη διαδικασία γέννησης των δεδομένων για τις ΤΚΔ που θα συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση, η ερμηνεία και η γενικευσιμότητα των αιτιωδών εκτιμήσεων μπορεί να αποδειχτεί σημαντική πρόκληση.

2.2 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΙΘΑΝΗΣ ΑΙΤΙΩΔΟΥΣ ΣΧΕΣΗΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ Ω-3 ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΜΕΣΩ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΟΧΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

2.2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα συμπληρώματα διατροφής ω-3 είναι από τα πιο δημοφιλή προϊόντα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) και οποία μπορούν να χορηγηθούν χωρίς ιατρική συνταγή, με σχεδόν έναν στους 10 ενήλικες να τα χρησιμοποιούν το έτος 2012 για ένα σημαντικό εύρος ασθενειών που κυμαίνεται από την προστασία από καρδιαγγειακές εκβάσεις μέχρι την άνοια και τον καρκίνο (44). Όσον αφορά τη φαρμακευτική τους χρήση, ρυθμιστικοί οργανισμοί όπως ο Οργανισμός Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration - FDA) και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency - EMA), παρά τις αρχικές διαφορετικές προσεγγίσεις τους σχετικά με το ρόλο των συμπληρωμάτων ω-3 για την προστασία κατά των καρδιαγγειακών παθήσεων, έχουν φτάσει σε σύγκλιση απόψεων και εγκρίνουν πλέον τη χρήση τους ως παράγοντες μείωσης των τριγλυκεριδίων σε εμφανή υπερτριγλυκεριδαιμία (45, 46).

Η κύρια δράση των συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 είναι η μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων. Υψηλές δόσεις ω-3 μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων έως και 30%. Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος των αυξημένων επιπέδων τριγλυκεριδίων στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών εκβάσεων δεν έχει καθοριστεί με σαφήνεια (47). Επομένως, δεν προκαλεί έκπληξη ότι τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων από μόνα τους δεν ενσωματώνονται στα εργαλεία εκτίμησης κινδύνου καρδιαγγειακών

παθήσεων. Παρόλα αυτά, τα τριγλυκερίδια συνεχίζουν να θεωρούνται παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές εκβάσεις. Συστηματικά αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (> 175 mg/dl) ή αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων υπό την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών εκβάσεων και αποτελούν παράγοντες που ευνοούν την έναρξη ή εντατικοποίηση της θεραπείας με στατίνες σε ασθενείς των οποίων ο κίνδυνος για καρδιαγγειακές παθήσεις είναι αυξημένος (48).

Οι πρόσφατες μετα-αναλύσεις ΤΚΔ στο πεδίο δεν έχουν δείξει αδιαμφισβήτητο όφελος στις σημαντικές για τους ασθενείς κλινικές εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας (49-51). Αντίθετα, μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει πως η υψηλότερη πρόσληψη ιχθυελαίων (συμπεριλαμβανομένης της διατροφικής πρόσληψης από κατανάλωση ψαριών) συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών εκβάσεων (52). Εν τω μεταξύ, νέες ΤΚΔ διεξάγονται χρησιμοποιώντας ένα εύρος διαφορετικών δόσεων συμπληρωμάτων διατροφής ω-3, εντείνοντας έτσι την αντικρουόμενη αυτή βάση τεκμηρίων (53, 54).

Το παρόν στάδιο της διδακτορικής διατριβής είχε ως κύριο στόχο **τη σύνοψη των δημοσιευμένων στη βιβλιογραφία τεκμηρίων από ΤΚΔ που αφορούν τη συσχέτιση και πιθανή αιτιώδη σχέση μεταξύ συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 και κλινικά σημαντικών εκβάσεων που αφορούν καρδιαγγειακές παθήσεις, κάνοντας χρήση τριών συμπληρωματικών προσεγγίσεων:** α) εκπόνηση μίας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης για «σκληρές» κλινικές εκβάσεις, β) διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών (Trial Sequential Analysis [TSA]) και γ) αξιολόγηση των υπαρχουσών τεκμηρίων, υιοθετώντας μία σειρά στατιστικών κριτηρίων και αναλύσεων ευαισθησίας. Δεδομένης της υφιστάμενης απόκλισης των υπαρχουσών τεκμηρίων στη βιβλιογραφία, η προσέγγιση που ακολουθήθηκε για το υπό εξέταση κλινικό ερώτημα

αφορούσε την αξιολόγηση της χορήγησης των συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 ως διακριτών σκευασμάτων βάσει του δοσολογικού σχήματος με το οποίο χορηγούνται.

2.2.2 ΜΕΘΟΔΟΙ

2.2.2.1 Αναζήτηση βιβλιογραφίας και επιλογή των μελετών

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση σχετικής βιβλιογραφίας στις βιβλιογραφικές βάσεις PubMed, EMBASE και Cochrane Central Register of Controlled Trials έως τον Σεπτέμβριο του έτους 2019. Ο αλγόριθμος αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση των μελετών ήταν ο εξής: «*omega 3 OR omega 3 fatty acids OR omega 3 pufa OR omega-3 OR omega-3 fatty acids OR omega-3 pufa OR fish oil OR marine oil OR cod liver oil OR n-3 fatty acid OR n-3 pufa OR n 3 fatty acids OR n 3 pufa OR n3 fatty acids OR n3 pufa OR polyunsaturated fatty acid OR eicosapentaenoic acid OR EPA OR docosahexaenoic acid OR DHA) AND (mortality OR death OR sudden death OR cardiac death OR sudden cardiac death OR coronary heart disease OR coronary disease OR heart disease OR myocardial infarction OR angina OR heart failure OR stroke OR cardiovascular disease OR cerebrovascular disease OR arrhythmias OR tachycardia) AND (random* OR controlled trial OR clinical trial OR randomized controlled trial OR placebo OR double blind)*».

Η εξέταση των τίτλων, των περιλήψεων και των κυρίως κειμένων από την αναζήτηση στις βιβλιογραφικές βάσεις πραγματοποιήθηκε εις διπλούν από δύο ανεξάρτητους ερευνητές. Σε περίπτωση διαφωνίας, οι διαφορές επιλύθηκαν από έναν τρίτο ερευνητή. Επίσης, ελέγχθηκαν αναφορές που περιλαμβάνονταν σε σχετικές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις για τυχόν μελέτες που δεν είχε εντοπίσει ο αλγόριθμος αναζήτησης.

Οι κλινικές δοκιμές ήταν επιλέξιμες εάν ήταν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές και ελεγχόμενες χρησιμοποιώντας κάποιο διαφορετικό συμπλήρωμα διατροφής ή ένα εικονικό φάρμακο ως σκέλος σύγκρισης. Οι εκβάσεις που ήταν επιλέξιμες για τη συγκεκριμένη μελέτη περιλάμβαναν την ολική θνησιμότητα, τον καρδιακό θάνατο, τον αιφνίδιο θάνατο, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και όλους τους τύπους εγκεφαλικού επεισοδίου. Με γνώμονα την ελαχιστοποίηση συστηματικών σφαλμάτων και τη βελτίωση της γενικευσιμότητας των ευρημάτων, αποκλείστηκαν:

- κλινικές δοκιμές που αξιολογούσαν τη χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων σε μορφή διαφορετική από συμπληρώματα διατροφής (για παράδειγμα, τρόφιμα εμπλουτισμένα με ω-3).
- κλινικές δοκιμές που συμπεριλάμβαναν ασθενείς σε αιμοκάθαρση ή με εμφυτεύσιμο καρδιομετατροπέα - απινιδωτή.
- κλινικές δοκιμές με διάρκεια θεραπείας μικρότερη του ενός έτους (το ένα έτος επελέγη ως όριο ώστε να υπάρχει επαρκής χρόνος για να παρατηρηθεί οποιαδήποτε επίδραση της παρέμβασης σε καρδιαγγειακές εκβάσεις).
- κλινικές δοκιμές όπου τα αποτελέσματα για καρδιαγγειακές εκβάσεις είχαν αξιολογηθεί μόνο ως εκβάσεις ασφάλειας και όχι ως κύριες ή δευτερεύουσες εκβάσεις και με μη συστηματικό τρόπο.

2.2.2.2 Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση του κινδύνου για μεροληψία

Από κάθε επιλέξιμη ΤΚΔ καταγράφηκαν πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά της μελέτης και του πληθυσμού της, την παρέμβαση, τις υπό μελέτη καρδιαγγειακές εκβάσεις, τον αριθμό των εκβάσεων και τον αριθμό των συμμετεχόντων ανά ομάδα παρέμβασης, πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο τυχαιοποίησης, την απόκρυψη

κατανομής (allocation concealment), την τυφλοποίηση (blinding), πληροφορίες σχετικά με την απώλεια των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (attrition) και το κατά πόσο εφαρμόστηκε ανάλυση με βάση την πρόθεση για θεραπεία (intention to treat - ITT). Η εξαγωγή δεδομένων πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από δύο ερευνητές και τυχόν διαφορές επιλύθηκαν με συζήτηση.

Ο κίνδυνος μεροληψίας των επιμέρους μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία αξιολογήθηκε με τη χρήση στοιχείων από το εργαλείο αξιολόγησης του κινδύνου για μεροληψία Cochrane Risk of Bias (ROB) (10). Τα πεδία που αξιολογήθηκαν αφορούσαν τη διαδικασία τυχαιοποίησης, τη διαδικασία απόκρυψης της κατανομής των συμμετεχόντων στις ομάδες, τη διαδικασία τυφλοποίησης, την τυφλοποίηση της αξιολόγησης των αποτελεσμάτων, την περιγραφή τυχόν απωλειών συμμετεχόντων κατά την παρακολούθηση και το αν πραγματοποιήθηκε ανάλυση βάσει της πρόθεσης για θεραπεία.

2.2.2.3 Στατιστική ανάλυση και αναλύσεις ευαισθησίας

Κάθε έκβαση αξιολογήθηκε ξεχωριστά (ολική θνησιμότητα, καρδιακός θάνατος, αιφνίδιος θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο ανεξαρτήτως τύπου). Δεδομένου ότι υπάρχει κλινική μεταβλητότητα στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού, στον τύπο και τη δοσολογία των συμπληρωμάτων, η κύρια ανάλυση ήταν στρωματοποιημένη βάσει της δόσης ω-3. Τα συνταγογραφούμενα συμπληρώματα ω-3 παρέχονται είτε κάψουλες του 1 g που περιέχουν περίπου 0.85 g εικοσαπεντανοϊκού οξέος (eicosapentaenoic acid - EPA) και δοκοσαεξανοϊκού οξέος (docosahexaenoic acid (DHA) ή κάψουλες του 1 g που περιέχουν μόνο EPA.

Δημιουργήθηκαν εκ των προτέρων τέσσερις ξεχωριστές κατηγορίες δόσεων σύμφωνα με τη συνολική πρόσληψη γραμμαρίων EPA + DHA:

- < 1 κάψουλα/ημέρα (< 0.84 g).
- 1 κάψουλα/ημέρα (0.84-1.68 g).
- 2 κάψουλες/ημέρα (1.68-2.52 g).
- ≥ 3 κάψουλες/ημέρα (> 2.52 g).

Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση τυχαίων επιδράσεων χρησιμοποιώντας το σχετικό κίνδυνο (ΣΚ) και τη διαφορά του απόλυτου κινδύνου (ΔΑΚ) ως συνοπτικά μέτρα σχέσης, μαζί με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (ΔΕ) (24). Η ετερογένεια αξιολογήθηκε με το στατιστικό μέτρο I^2 . Επίσης, πραγματοποιήθηκαν προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων και αναλύσεις ευαισθησίας, όπως παρουσιάζεται παρακάτω:

- Βάσει της διάμεσης τιμής τριγλυκεριδίων κατά την ένταξη των συμμετεχόντων στη μελέτη (> 150 mg/dl ή ≤ 150 mg/dl).
- Βάσει του επιπέδου πρόληψης (πρωτογενής πρόληψη, δευτερογενής πρόληψη, συνδυασμός των δύο).
- Βάσει της διάρκειας παρακολούθησης κατηγοριοποιημένες ως εξής: 1-2 έτη, 2-3 έτη, 3-4 έτη, 5+ έτη παρακολούθησης.
- Μόνο μελέτες που χρησιμοποίησαν ανάλυση βάσει της πρόθεσης για θεραπεία.
- Μόνο μελέτες που έκαναν χρήση EPA μόνο και όχι DHA.
- Μόνο μελέτες με μέγεθος δείγματος > 500 συμμετέχοντες.
- Μόνο μελέτες όπου $> 50\%$ των συμμετεχόντων έκανε χρήση στατινών κατά την ένταξη τους στη μελέτη.

Τέλος εφαρμόστηκε ανάλυση μετα-παλινδρόμησης για την περαιτέρω αξιολόγηση πιθανής μεταβολής της επίδρασης της θεραπείας ως προς τη δόση EPA, η οποία αξιολογήθηκε ως συνεχή έκθεση. Στη μετα-παλινδρόμηση συμπεριλήφθηκαν όλες οι ΤΚΔ που είχαν κάποια δόση EPA.

2.2.2.4 Διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών

Εκτός από τις αναλύσεις με χρήση της κλασικής μετα-ανάλυσης, πραγματοποιήθηκαν επιπλέον αναλύσεις με χρήση διαδοχικής ανάλυσης κλινικών δοκιμών (TSA) (22). Οι παράμετροι για τις αναλύσεις ορίστηκαν ως εξής: το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας (information size - IS) για να είναι ανιχνεύσιμη μία μείωση ΣΚ κατά 10% στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου με ισχύ 80% ($\beta = 0.2$) και σφάλμα τύπου I $\alpha = 0.05$ (δίπλευρος έλεγχος) ορίστηκε με δύο διαφορετικούς τρόπους βάσει του υπολογισμού του παρατηρούμενου ποσοστού συμβάντων στην ομάδα ελέγχου (control event rate - CER). Στην πρώτη περίπτωση, το CER εκτιμήθηκε με μετα-ανάλυση ποσοστών κάνοντας χρήση του μετασχηματισμού διπλού τόξου ημιτόνου Freeman-Tukey για τη σταθεροποίηση της διασποράς (55). Στη δεύτερη περίπτωση, χρησιμοποιήθηκε αντίστοιχα η συνοπτική εκτίμηση του ετήσιου CER (ποσοστού των συμβάντων στην ομάδα ελέγχου διαιρεμένο με τη διάρκεια της μελέτης) η οποία και πάλι προήρθε από μετα-ανάλυση ποσοστών με μετασχηματισμού Freeman-Tukey. Πραγματοποιήθηκαν ενδιάμεσοι έλεγχοι σε κάθε περίπτωση που δημοσιευόταν μία νέα ΤΚΔ. Για τις περιπτώσεις των ΤΚΔ όπου σε κάποιο από τα σκέλη της μελέτης ο αριθμός των παρατηρούμενων εκβάσεων ήταν 0, έγινε διόρθωση συνέχειας με τη χρήση μίας σταθεράς $c = 0.5$. Η ανάλυση TSA πραγματοποιήθηκε για

κάθε δοσολογικό σχήμα ω-3 ξεχωριστά καθώς και ομαδοποιημένα σε χαμηλές (< 2 κάψουλες/ημέρα) και υψηλές δόσεις (≥ 2 κάψουλες/ημέρα).

2.2.2.5 Αξιολόγηση της επιδημιολογικής εγκυρότητας των τεκμηρίων

Εφαρμόστηκε μία διαδικασία ιεράρχησης των διαθέσιμων τεκμηρίων παρόμοια με αυτήν που χρησιμοποιείται σε ανασκοπήσεις πεδίου τύπου ομπρέλας. Η μεθοδολογία ανασκόπησης τύπου ομπρέλας ενσωματώνει ποσοτικά κριτήρια για να εκτιμήσει την επιδημιολογική εγκυρότητα των τεκμηρίων σε σχέση με δυνητικά συστηματικά σφάλματα (56, 57). Εν συντομία, στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις που περιλάμβαναν τουλάχιστον τρεις μελέτες κατηγοριοποιήθηκαν ως τεκμήρια με πολύ υψηλή επιδημιολογική αξιοπιστία (κατηγορία I), υψηλή επιδημιολογική αξιοπιστία (κατηγορία II), μέτρια επιδημιολογική αξιοπιστία (κατηγορία III) και χαμηλή επιδημιολογική αξιοπιστία (κατηγορία IV), βάσει προκαθορισμένων κριτηρίων όπως αυτά εμφανίζονται στον **Πίνακα Α1**.

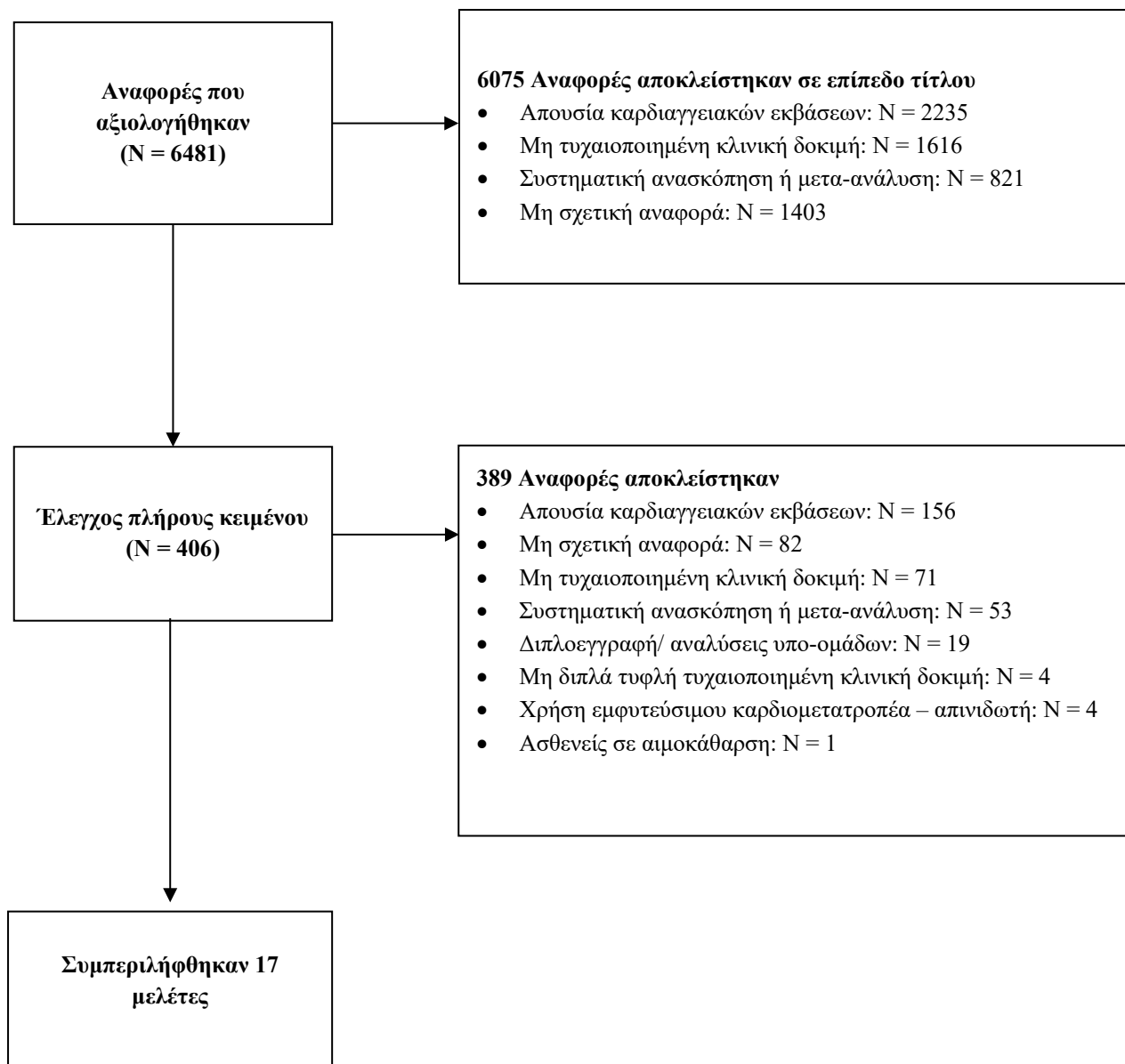
Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε βάσει της τιμής $P < 0.05$ εκτός αν σε κάποιο κριτήριο αναφέρεται διαφορετικά. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο Stata έκδοση 14 (Stata Corp LP, College Station, Texas) και το λογισμικό TSA (έκδοση 0.9.5.10 beta, www.ctu.dk/tsa).

2.2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.2.3.1 Επισκόπηση της βάσης τεκμηρίων

Από τις 6481 αναφορές που ανακτήθηκαν αρχικά με βάση τον αλγόριθμο αναζήτησης, 17 ΤΚΔ (53, 54, 58-72) κρίθηκαν επιλέξιμες, συμπεριλαμβανομένων 83617







τυχαιοποιημένων συμμετεχόντων και 7227 θανάτων από κάθε αιτία, 3830 καρδιακών θανάτων, 960 αιφνίδιων θανάτων, 2483 εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και 1704 εγκεφαλικών επεισοδίων. Το διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής αναζήτησης παρουσιάζεται στην **Εικόνα 5**. Οι επιλέξιμες μελέτες ήταν δημοσιευμένες ήδη από το 1995 και το 88% των ΤΚΔ είχαν διεξαχθεί την περίοδο κατά την οποία οι στατίνες συνιστούσαν την κύρια τακτική αντιμετώπισης καρδιαγγειακών εκβάσεων (1998 και μεταγενέστερα). Το μέγεθος του δείγματος ανά μελέτη κυμαινόταν από 72 έως 25871 συμμετέχοντες και η μέση δόση ω-3 ήταν 1.64 g/ημέρα (EPA: 0.96 g/ημέρα, DHA: 0.59 g/ημέρα). Εννέα ΤΚΔ αφορούσαν δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών εκβάσεων, 7 αφορούσαν πρωτογενή πρόληψη και 3 ήταν μικτές ως προς το επίπεδο πρόληψης (**Πίνακας 1**). Οι περισσότερες μελέτες ήταν υψηλής μεθοδολογικής ποιότητας και όλες ήταν διπλά-τυφλές, ωστόσο, οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για να διασφαλιστεί επαρκής απόκρυψη κατανομής δεν αναφέρονταν πάντα σαφώς. Δεκατέσσερις ΤΚΔ (82%) ακολούθησαν ανάλυση βάσει της πρόθεσης για θεραπεία (**Πίνακας Α2**).



Εικόνα 5: Διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής αναζήτησης τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 και καρδιαγγειακών εκβάσεων.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (ΤΚΔ) συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 και καρδιαγγειακών εκβάσεων.

Συγγραφέας, Έτος δημοσίευσης	Ακρωνύμιο της ΤΚΔ	Χώρα	Επίπεδο πρόληψης	Χαρακτηριστικά πληθυσμού	Αριθμός Συμμετεχόντων Ομάδα ω-3/ Ομάδα ελέγχου	Δόση ω-3		Παρέμβαση στην ομάδα ελέγχου	Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων κατά την ένταξη στη μελέτη				Εκβάσεις που αξιολογήθηκαν
						g/ημέρα (EPA/DHA)	Κατηγορία δόσης [†]		Ηλικία Διάμεσος (εύρος)	Τριγλυκερίδια Διάμεσος σε mg/dl	Χρήση στατινών %	Διάρκεια (έτη)	
Galan, 2010	SU.FOL.OM3	Γαλλία	Δευτερογενής	100% καρδιαγγειακές εκβάσεις	1253/1248	0.6 (0.4 / 0.2)	🔴	Εικονικό φάρμακο	61 (54-69)	115	86	4.7	Ολική θνησιμότητα Έμφραγμα του μυοκαρδίου Εγκεφαλικό επεισόδιο
Garbagnati, 2009	NUTRISTROKE	Ιταλία	Δευτερογενής	100% εγκεφαλικό επεισόδιο	38/34	0.5 (0.25 / 0.25)	🔴	Εικονικό φάρμακο	65 (ΔΑ)	140	ΔΑ	1	Ολική θνησιμότητα
Kromhout, 2010	Alpha Omega	Ολλανδία	Δευτερογενής	100% έμφραγμα του μυοκαρδίου (όχι οξύ), 21% σακχαρώδης διαβήτης	2404/2433	0.4 (0.23 / 0.15)	🔴	Μαργαρίνη	69 (60-80)	146	86	3.4	Ολική θνησιμότητα Καρδιακός θάνατος
Leng, 1998	-	Ηνωμένο Βασίλειο	Δευτερογενής	100% περιφερική αρτηριακή νόσος, 9% σακχαρώδης διαβήτης	60/60	0.27 (0.27 / 0)	🔴	Ηλιέλαιο	66 (ΔΑ)	ΔΑ	ΔΑ	2	Ολική θνησιμότητα Καρδιακός θάνατος Έμφραγμα του μυοκαρδίου Εγκεφαλικό επεισόδιο
Manson, 2018	VITAL	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής	Πρωτογενής	Χωρίς καρδιαγγειακές εκβάσεις, 14% σακχαρώδης διαβήτης	12933/12938	0.84 (0.46 / 0.38)	🟡🔴	Ελαιόλαδο	67 (ΔΑ)	ΔΑ	35	5.3	Θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια Έμφραγμα του μυοκαρδίου Εγκεφαλικό επεισόδιο Δηθητικός καρκίνος
Bonds, 2014	AREDS2	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής*	Πρωτογενής / Δευτερογενής	100% εκφυλισμός της ωχράς κηλίδας που σχετίζεται με την ηλικία, 19% καρδιαγγειακές εκβάσεις, 13% σακχαρώδης διαβήτης	2147/2056	1 (0.65 / 0.35)	🟡🔴	Εικονικό φάρμακο	74 (50-85)	ΔΑ	44	4.8	Ολική θνησιμότητα Αιφνίδιος θάνατος Έμφραγμα του μυοκαρδίου Εγκεφαλικό επεισόδιο
Bosch, 2012	ORIGIN	Διεθνής	Πρωτογενής / Δευτερογενής	Υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακές εκβάσεις, 100% εξασθενημένη γλυκόζη νηστείας ή εξασθενημένη ανοχή στη γλυκόζη ή Σακχαρώδης διαβήτης, CVD 59%	6281/6255	1 (0.47 / 0.38)	🟡🔴	Ελαιόλαδο	64 (ΔΑ)	141	54	6.2	Ολική θνησιμότητα Καρδιακός θάνατος Έμφραγμα του μυοκαρδίου Εγκεφαλικό επεισόδιο
Macchia, 2013	FORWARD	Αργεντινή	Πρωτογενής / Δευτερογενής	100% κολπική μαρμαρυγή, 19% καρδιαγγειακές εκβάσεις, 13% σακχαρώδης διαβήτης	289/297	1 (ΔΑ)	🟡🔴	Ελαιόλαδο	66 (ΔΑ)	ΔΑ	ΔΑ	1	Ολική θνησιμότητα
Roncaglioni, 2013	R&P	Ιταλία	Πρωτογενής / Δευτερογενής	Υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακές εκβάσεις, 60% σακχαρώδης διαβήτης, χωρίς έμφραγμα του μυοκαρδίου	6244/6269	1 (0.47-0.6 / 0.4-0.53)	🟡🔴	Ελαιόλαδο	64 (ΔΑ)	150	41	5	Ολική θνησιμότητα Καρδιακός θάνατος Αιφνίδιος θάνατος Έμφραγμα του μυοκαρδίου Εγκεφαλικό επεισόδιο
Tavazzi, 2008	GISSI-HF	Ιταλία	Πρωτογενής / Δευτερογενής	100% καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II-IV, 56% καρδιαγγειακές εκβάσεις, 28% σακχαρώδης διαβήτης	3494/3481	0.87 (0.4 / 0.47)	🟡🔴	Εικονικό φάρμακο	67 (ΔΑ)	126	23	3.9	Ολική θνησιμότητα Καρδιακός θάνατος Αιφνίδιος θάνατος Έμφραγμα του μυοκαρδίου Εγκεφαλικό επεισόδιο
Rauch, 2010	OMEGA	Γερμανία	Δευτερογενής	100% οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου I (3-14 ημέρες), 27% σακχαρώδης διαβήτης	1925/1893	1 (0.46 / 0.38)	🟡🔴	Ελαιόλαδο	64 (ΔΑ)	ΔΑ	81	1	Ολική θνησιμότητα Αιφνίδιος θάνατος

Einvik, 2010	DOIT	Νορβηγία	Πρωτογενής / Δευτερογενής	Υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακές εκβάσεις, 28% καρδιαγγειακές εκβάσεις, 15% σακχαρώδης διαβήτης	282/281	2.4 (1.18 / 0.84)		Καλαμποκέλαιο	70 (64-76)	150	ΔΑ	3	Ολική θνησιμότητα Αιφνίδιος θάνατος
Singh, 1997	IEIS-4	Ινδία	Δευτερογενής	100% οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, 39% σακχαρώδης διαβήτης	122/118	1.8 (1.08 / 0.72)		Μη λήψη λαδιού	49 (ΔΑ)	158	ΔΑ	1	Καρδιακός θάνατος Αιφνίδιος θάνατος Έμφραγμα του μυοκαρδίου
von Schacky, 1999	SCIMO	Γερμανία	Δευτερογενής	100% αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσος, 14% Σακχαρώδης διαβήτης	112/111	3.3 [3 μήνες] (ΔΑ), 1.7 [21 μήνες] (ΔΑ)		Λιπαρά οξέα εκτός ιχθυελαίων	58 (18-75)	193	29	2	Ολική θνησιμότητα Καρδιακός θάνατος Έμφραγμα του μυοκαρδίου Εγκεφαλικό επεισόδιο
Bhatt, 2018	REDUCE-IT	Διεθνής**	Πρωτογενής / Δευτερογενής	Υψηλού κινδύνου, 71% καρδιαγγειακές εκβάσεις, 59% σακχαρώδης διαβήτης, τιμή τριγλυκεριδίων > 150 mg/dl (αναθεωρήθηκε αργότερα σε > 200 mg/dl)	4089/4090	4 (4 / 0)		Ορυκτέλαιο	64 (ΔΑ)	217	100	4.9	Καρδιαγγειακός θάνατος Έμφραγμα του μυοκαρδίου Εγκεφαλικό επεισόδιο, μη θανατηφόρο Στεφανιαία επαναγγείωση Ασταθής στηθάγχη
Nilsen, 2001	-	Νορβηγία	Δευτερογενής	100% οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, 10% σακχαρώδης διαβήτης	150/150	3.4 (1.1 / 2.3)		Καλαμποκέλαιο	64 (29-88)	142	7	1.5	Ολική θνησιμότητα Καρδιακός θάνατος Έμφραγμα του μυοκαρδίου
Sacks, 1995	HARP	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής	Δευτερογενής	100% αγγειογραφικά τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσος, 14% σακχαρώδης διαβήτης	41/39	6 (2.9 / 1.9)		Ελαιόλαδο	62 (30-75)	133	ΔΑ	2.3	Ολική θνησιμότητα Καρδιακός θάνατος Έμφραγμα του μυοκαρδίου Εγκεφαλικό επεισόδιο

Συντομογραφίες: DHA: docosahexaenoic acid - δοκοσαεξανοϊκό οξύ, EPA: eicosapentaenoic acid - εικοσαπεντανοϊκό οξύ, ΔΑ: δεν αναφέρεται.

Σημειώσεις:

† : < 1 κάψουλα/ημέρα (< 0.84g), : 1 κάψουλα/ημέρα (0.84-1.68 g), : 2 κάψουλες/ημέρα (1.68-2.52 g), +: ≥ 3 κάψουλες/ημέρα (> 2.52 g).

* > 90% λευκοί.

** Πολωνία, Γερμανία, Ελβετία, Ηνωμένο Βασίλειο, Τσεχική Δημοκρατία, Αυστρία, Βέλγιο, Ολλανδία.

2.2.3.2 Σύνθεση τεκμηρίων

Τα δενδροδιαγράμματα (forest plots) ανά δοσολογικό σχήμα ω-3 για όλα τα αποτελέσματα παρουσιάζονται λεπτομερώς στην **Εικόνα Α1**.

2.2.3.2.1 Ολική θνησιμότητα

Συμπεριλήφθηκαν 16 ΤΚΔ, με 7227 θανάτους μεταξύ 83286 συμμετεχόντων (**Πίνακας 1**). Τα συμπληρώματα ω-3 δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ολική θνησιμότητα για οποιοδήποτε από τα δοσολογικά σχήματα. Συγκεκριμένα, για το δοσολογικό σχήμα της < 1 κάψουλας/ημέρα συμπεριλήφθηκαν 4 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 1.00, 0.85 έως 1.19, $I^2 = 0\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.001, -0.016 έως 0.013, $I^2 = 25\%$. Για 1 κάψουλα/ημέρα συμπεριλήφθηκαν 7 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.99, 0.94 έως 1.04, $I^2 = 9\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] 0.001, -0.003 έως 0.005, $I^2 = 8\%$. Για τις 2 κάψουλες/ημέρα υπήρχαν 2 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.58, 0.31 έως 1.07, $I^2 = 0\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.022, -0.05 έως 0.006, $I^2 = 0\%$. Τέλος, για ≥ 3 κάψουλες/ημέρα συμπεριλήφθηκαν 3 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.89, 0.76 έως 1.03, $I^2 = 0\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.009, -0.02 έως 0.002, $I^2 = 0\%$) (**Εικόνα 6**). Τα αποτελέσματα παρέμειναν αμετάβλητα στις αναλύσεις ευαισθησίας και στη μετα-παλινδρόμηση με τα επίπεδα δόσης EPA (**Πίνακας Α3, Πίνακας Α4**).

2.2.3.2.2 Καρδιακός θάνατος

Στις 12 ΤΚΔ που μελέτησαν τον καρδιακό θάνατο, παρατηρήθηκαν συνολικά 3830 θάνατοι μεταξύ 72360 συμμετεχόντων (53, 54, 59, 61, 64, 65, 67-72) (**Πίνακας 1**). Δοσολογικά σχήματα που περιείχαν < 1 κάψουλα/ημέρα (2 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ]

0.99, 0.73 έως 1.33, $I^2 = 0\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] 0.000, -0.010 έως 0.010, $I^2 = 0\%$) ή 1 κάψουλα/ημέρα (4 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.96, 0.90 έως 1.02, $I^2 = 0\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] 0.000, -0.003 έως 0.002, $I^2 = 0\%$) συμπληρωμάτων ω-3 δε συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο για καρδιακό θάνατο. Αντίθετα, για δοσολογικά σχήματα που αντιστοιχούν σε 2 κάψουλες/ημέρα (3 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.55, 0.33 έως 0.90, $I^2 = 0\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.022, -0.053 έως 0.009, $I^2 = 44\%$) ή σε ≥ 3 κάψουλες/ημέρα (3 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.82, 0.68 έως 0.99, $I^2 = 0\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.009, -0.018 έως 0.000, $I^2 = 0\%$) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου για καρδιακό θάνατο (**Εικόνα 6**). Τα αποτελέσματα παρέμειναν στατιστικά σημαντικά στην ανάλυση ευαισθησίας με μελέτες όπου η διάμεση τιμή τριγλυκεριδίων κατά την ένταξη ήταν > 150 mg/dl (3 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.75, 0.58 έως 0.98, $I^2 = 10\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.016, -0.041 έως 0.009, $I^2 = 50\%$), στην ανάλυση ευαισθησίας που περιλάμβανε μόνο μελέτες που εφάρμοσαν ανάλυση βάσει της πρόθεσης για θεραπεία (10 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.94, 0.88 έως 0.99, $I^2 = 0\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.002, -0.006 έως 0.001, $I^2 = 25\%$), και στην ανάλυση ευαισθησίας που περιλάμβανε μόνο μελέτες που έκαναν χρήση EPA και όχι DHA (2 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.82, 0.67 έως 0.99, $I^2 = 0\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.009, -0.018 έως 0.000, $I^2 = 0\%$). Ωστόσο, η μετα-παλινδρόμηση με τα επίπεδα δόσης EPA δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (**Πίνακας A3, Πίνακας A4**).

2.2.3.2.3 Αιφνίδιος θάνατος

Επτά μελέτες παρείχαν δεδομένα για 36469 συμμετέχοντες και 960 αιφνίδιους θανάτους (54, 58, 59, 63, 65, 67, 72) (**Πίνακας 1**). Καμία μελέτη δεν αξιολόγησε τον αιφνίδιο θάνατο χρησιμοποιώντας δοσολογικό σχήμα < 1 κάψουλα/ημέρα. Για τα

δοσολογικά σχήματα 1 κάψουλας/ημέρα (4 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.96, 0.84 έως 1.10, $I^2 = 0\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] 0.000, -0.002 έως 0.002, $I^2 = 0\%$) ή 2 κάψουλες/ημέρα (2 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.39, 0.14 έως 1.11, $I^2 = 0\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.023, -0.064 έως 0.019, $I^2 = 61\%$) τα συμπληρώματα ω-3 δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο. Μία μόνο μελέτη (54) αξιολόγησε δόση με ≥ 3 κάψουλες/ημέρα, η οποία έδειξε μείωση του κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο στην ομάδα των συμπληρωμάτων ω-3 (ΣΚ, 95% ΔΕ, 0.70, 0.51 έως 0.97) (**Εικόνα 6**). Τα αποτελέσματα παρέμειναν μη στατιστικά σημαντικά στις υπόλοιπες αναλύσεις ευαισθησίας και στη μετα-παλινδρόμηση (**Πίνακας Α3, Πίνακας Α4**).

2.2.3.2.4 Έμφραγμα του μυοκαρδίου

Συμπεριλήφθηκαν 14 μελέτες (13 εκ των οποίων αφορούσαν μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου (53, 54, 58, 59, 62, 64, 65, 67-72) , ενώ μία αφορούσε θανατηφόρα και μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου (61)) με 79064 συμμετέχοντες και 2448 εκβάσεις (**Πίνακας 1**). Για τα δοσολογικά σχήματα < 1 κάψουλα/ημέρα (3 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 1.01, 0.75 έως 1.34, $I^2 = 0\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] 0.000, -0.007 έως 0.007, $I^2 = 0\%$), 2 κάψουλες/ημέρα (3 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.76, 0.28 έως 2.05, $I^2 = 54\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.025, -0.081 έως 0.030, $I^2 = 76\%$) και ≥ 3 κάψουλες/ημέρα (3 μελέτες, [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.90, 0.54 έως 1.48, $I^2 = 49\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.012, -0.042 έως 0.019, $I^2 = 21\%$) τα συμπληρώματα ω-3 δε συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο για εμφράγματα του μυοκαρδίου. Εξάιρεση αποτέλεσε η 1 κάψουλα/ημέρα όπου παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μόνο στη ΔΑΚ (5 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.90, 0.78 έως 1.05,

$I^2 = 51\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.003, -0.005 έως -0.001, $I^2 = 0\%$) (**Εικόνα 6**). Στις αναλύσεις ευαισθησίας παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική μείωση κινδύνου για εμφράγματα του μυοκαρδίου στην ανάλυση που περιλάμβανε μόνο μελέτες με διάμεση τιμή τριγλυκεριδίων κατά την ένταξη > 150 mg/dl (3 μελέτες, [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.72, 0.61 έως 0.84, $I^2 = 0\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.030, -0.065 έως 0.004, $I^2 = 53\%$), καθώς και στην ανάλυση ευαισθησίας που περιλάμβανε μελέτες που έκαναν χρήση μόνο EPA και όχι DHA (2 μελέτες, [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.74, 0.63 έως 0.88, $I^2 = 0\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.019, -0.029 έως 0.008, $I^2 = 0\%$) (**Πίνακας Α3**). Στη μετα-παλινδρόμηση με τα επίπεδα δόσης EPA δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση (**Πίνακας Α4**).

2.2.3.2.5 Εγκεφαλικό επεισόδιο

Συμπεριλήφθηκαν 10 μελέτες με 1704 εκβάσεις μεταξύ 73124 συμμετεχόντων (53, 54, 58, 59, 61, 62, 67, 69-71) (**Πίνακας 1**). Για δοσολογικά σχήματα που περιείχαν < 1 κάψουλα/ημέρα (2 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.98, 0.60 έως 1.58, $I^2 = 3\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] 0.001, -0.02 έως 0.023, $I^2 = 13\%$) ή 1 κάψουλα/ημέρα (5 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 1.08, 0.94 έως 1,24, $I^2 = 34\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] 0.002, -0.001 έως 0.004, $I^2 = 13\%$) τα ω -3 δεν συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο για εγκεφαλικά επεισόδια. Μία μόνο μελέτη με μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα αξιολόγησε το δοσολογικό σχήμα 2 καψουλών/ημέρα. Για ≥ 3 κάψουλες/ημέρα (2 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.74, 0.57 έως 0.95, $I^2 = 0\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.009, -0.016 έως -0.001, $I^2 = 0\%$) τα ω -3 συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο για εγκεφαλικά επεισόδια (**Εικόνα 6**). Στις αναλύσεις ευαισθησίας παρατηρήθηκε μία στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου για εγκεφαλικά

επεισόδια μόνο για τις μελέτες με ποσοστό χρήσης στατινών > 50% και συγκεκριμένα για την ΔΑΚ (3 μελέτες με [ΣΚ, 95% ΔΕ] 0.87, 0.74 έως 1.01, $I^2 = 23\%$ και [ΔΑΚ, 95% ΔΕ] -0.006, -0.011 έως -0.001, $I^2 = 0\%$) (Πίνακας Α3, Πίνακας Α4).

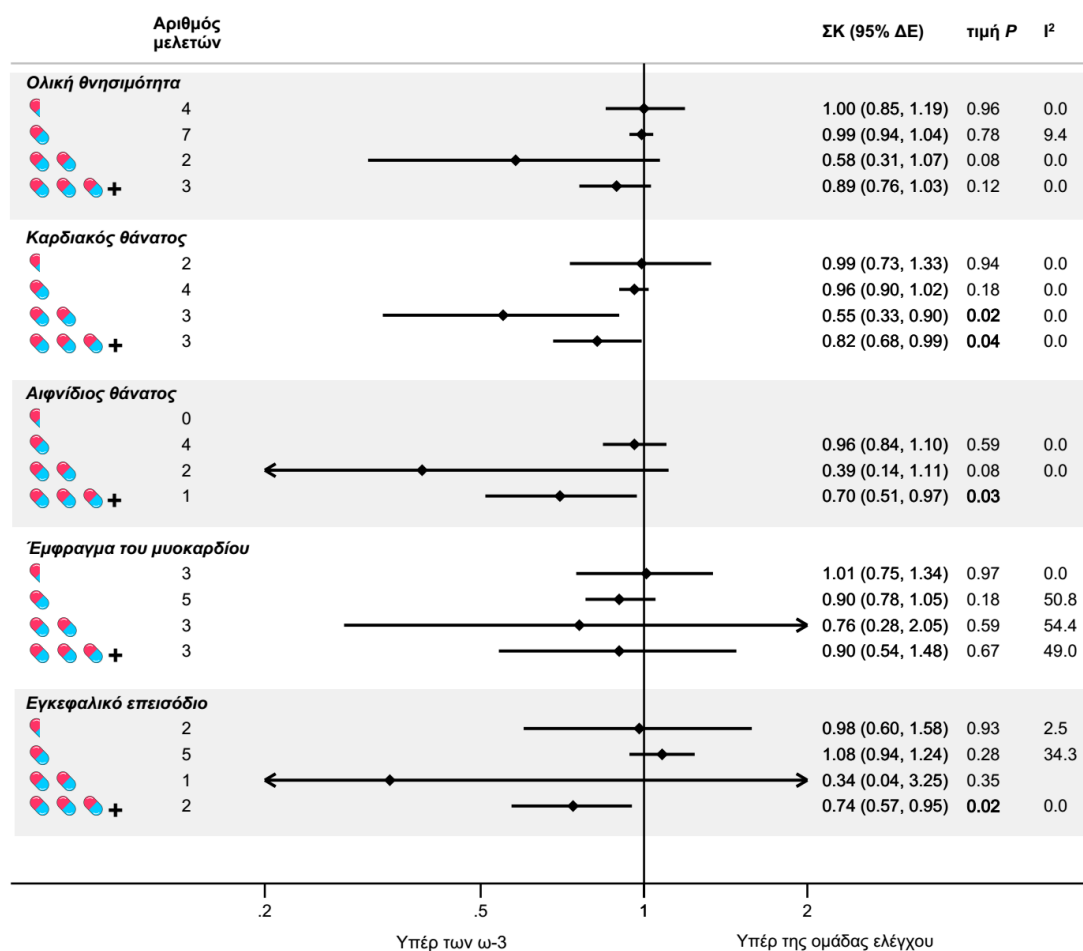
2.2.3.3 Διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών

Για τα χαμηλά δοσολογικά σχήματα (< 2 κάψουλες/ημέρα), οι καμπύλες της αθροιστικής οριακής τιμής Z διέσχισαν τα όρια ματαιότητας για την ολική θνησιμότητα και για τον καρδιακό θάνατο, υποδηλώνοντας ότι τα αποτελέσματα είναι οριστικά ως προς το ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις συγκεκριμένες εκβάσεις (Πίνακας 2, Εικόνα Α2, Εικόνα Α3). Για τις υπόλοιπες εκβάσεις δεν είχε επιτευχθεί το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας, υποδεικνύοντας ότι τα αποτελέσματα μπορούν δυνητικά να μεταβληθούν καθώς συσσωρεύονται τεκμήρια από νέες ΤΚΔ (Πίνακας 2, Εικόνες Α4-Α6). Αντίστοιχα, όλες οι αναλύσεις που αφορούσαν υψηλότερες δόσεις (≥ 2 κάψουλες/ημέρα) ήταν ασαφείς λόγω του σχετικά χαμηλού μεγέθους πληροφορίας (Εικόνες Α7-Α11).

2.2.3.4 Αξιολόγηση της επιδημιολογικής εγκυρότητας των τεκμηρίων

Καμία συσχέτιση δεν κατηγοριοποιήθηκε σε πολύ υψηλά, υψηλά ή μέτρια επίπεδα επιδημιολογικής εγκυρότητας. Συνολικά μόνο τέσσερις συσχετίσεις (2 κάψουλες/ημέρα με καρδιακό θάνατο και ≥ 3 κάψουλες/ημέρα με καρδιακό θάνατο, αιφνίδιο θάνατο και εγκεφαλικό επεισόδιο αντίστοιχα) παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Μόνο 2 από αυτές τις συσχετίσεις (που αφορούσαν δόση 2 και ≥ 3 κάψουλες/ημερήσια με καρδιακό θάνατο) συμπεριλάμβαναν τουλάχιστον 3 μελέτες. Και οι δύο συσχετίσεις αυτές κατηγοριοποιήθηκαν στη κατηγορία χαμηλής

επιδημιολογικής εγκυρότητας αφενός λόγω μικρού αριθμού εκβάσεων και αφετέρου λόγω μίας υψηλής τιμής P.



Εικόνα 6: Αποτελέσματα από τη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τη συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 σε σύγκριση με εικονική θεραπεία των κύριων καρδιαγγειακών εκβάσεων, κατηγοριοποιημένες ανά δοσολογικό σχήμα.

Συντομογραφίες: ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, ΣΚ: σχετικός κίνδυνος.

Σημειώσεις:

Οι εκτιμήσεις βασίζονται σε μοντέλα τυχαίων επιδράσεων.

Η χρήση έντονης γραφής υποδηλώνει ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.

🐟: < 1 κάψουλα/ημέρα (< 0.84g), 🐟🐟: 1 κάψουλα/ημέρα (0.84-1.68 g), 🐟🐟🐟: 2 κάψουλες/ημέρα (1.68-2.52 g),

🐟🐟🐟+: ≥ 3 κάψουλες/ημέρα (> 2.52 g).

Πίνακας 2: Μετα-ανάλυση και διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών (Trial Sequential Analysis) ανά έκβαση καθώς και το παρατηρούμενο και απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας.

Έκβαση	Αριθμός ΤΚΔ	Παρατηρούμενο μέγεθος πληροφορίας	Μετα-ανάλυση τυχαίων επιδράσεων				Διαχρονική ανάλυση κλινικών δοκιμών - Trial Sequential Analysis					
			ΣΚ (95% ΔΕ)	Τιμή P	I ² %	D ² %	Ποσοστό συμβάντων στην ομάδα ελέγχου (συνολικό)			Ποσοστό συμβάντων στην ομάδα ελέγχου (ετήσιο)		
							CER	ΣΚ (95% ΔΕ)	Απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας	aCER	ΣΚ (95% ΔΕ)	Απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας
Ολική θνησιμότητα												
Χαμηλή δόση (< 2 κάψουλες/ημέρα)	11	74010	0.99 (0.95, 1.03)	0.636	0	0	7.08	0.99 (0.95, 1.03)	39067⁵	2.21	0.99 (0.93, 1.05)	133360
Υψηλή δόση (≥ 2 κάψουλες/ημέρα)	5	9276	0.86 (0.74, 1.00)	0.543	0	0	7.08	0.86 (0.62, 1.21)	39067	2.21	0.86 (0.47, 1.59)	133360
Καρδιακός θάνατος												
Χαμηλή δόση (< 2 κάψουλες/ημέρα)	6	62844	0.96 (0.90, 1.02)	0.187	0	0	5.69	0.96 (0.89, 1.03)	49407*	1.94	0.96 (0.86, 1.07)	157496
Υψηλή δόση (≥ 2 κάψουλες/ημέρα)	6	9516	0.78 (0.65, 0.93)	0.006	0	0	5.69	0.78 (0.50, 1.22)	49407	1.94	0.78 (0.38, 1.61)	157496
Αιφνίδιος θάνατος												
Χαμηλή δόση (< 2 κάψουλες/ημέρα)	4	27487	0.96 (0.84, 1.10)	0.591	0	0	2.47	0.96 (0.71, 1.31)	115034	0.94	0.96 (0.56, 1.67)	283100
Υψηλή δόση (≥ 2 κάψουλες/ημέρα)	3	8982	0.67 (0.47, 0.91)	0.010	0	0	2.47	0.67 (0.19, 2.36)	115034	0.94	-**	283100
Έμφραγμα του μυοκαρδίου												
Χαμηλή δόση (< 2 κάψουλες/ημέρα)	8	69548	0.94 (0.84, 1.05)	0.253	20	33	4.15	0.94 (0.81, 1.08)	105332	1.1	0.94 (0.64, 1.37)	399329
Υψηλή δόση (≥ 2 κάψουλες/ημέρα)	6	9516	0.82 (0.56, 1.19)	0.253	44	83	4.15	-**	427295	1.1	-**	1619936
Εγκεφαλικό												
Χαμηλή δόση (< 2 κάψουλες/ημέρα)	7	64711	1.06 (0.94, 1.20)	0.344	17	30	2.18	1.06 (0.85, 1.33)	188328	0.27	1.06 (0.65, 1.73)	1270762
Υψηλή δόση (≥ 2 κάψουλες/ημέρα)	3	8413	0.73 (0.57, 0.94)	0.015	0	0	2.18	0.73 (0.26, 2.06)	131495	0.27	-**	887272

Συντομογραφίες: aCER: annualized control arm event rate - ετήσιο ποσοστό συμβάντων στην ομάδα ελέγχου, CER: control arm event rate - ποσοστό συμβάντων στην ομάδα ελέγχου, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, ΣΚ, σχετικός κίνδυνος, ΤΚΔ, τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή.

Σημειώσεις: Η χρήση έντονης γραφής υποδηλώνει ότι το απαραίτητο μέγεθος πληροφορίας επιτεύχθηκε στις συγκεκριμένες αναλύσεις.

⁵ Τα όρια ματαιότητας διασχίστηκαν βάσει ενός μεγέθους πληροφορίας 43936 ατόμων με την εισαγωγή της μελέτης Roncaglioni (2013).

* Τα όρια ματαιότητας διασχίστηκαν βάσει ενός μεγέθους πληροφορίας 36973 ατόμων με την εισαγωγή της μελέτης Roncaglioni (2013).

** Μη εφαρμόσιμο λόγω του πολύ μικρού μεγέθους πληροφορίας σε σύγκριση με το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας όπως αυτό υπολογίστηκε από την TSA.

2.2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στο στάδιο αυτό της διδακτορικής διατριβής έγινε μία σύνοψη της βιβλιογραφίας που μελετούσε τη συσχέτιση και πιθανή αιτιώδη σχέση μεταξύ συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 κατηγοριοποιημένη σε 4 διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, με «σκληρές» κλινικές εκβάσεις χρησιμοποιώντας τεκμήρια από 17 διπλά τυφλές ΤΚΔ οι οποίες απαρτίζονταν από ένα σύνολο 83617 συμμετεχόντων κάνοντας χρήση τριών συμπληρωματικών μεθοδολογικών προσεγγίσεων. Διαπιστώθηκε ότι τα συμπληρώματα ω-3 σε δόσεις που αντιστοιχούν σε 1 κάψουλα/ημέρα ή μικρότερες δε συσχετίστηκαν με καμία από τις σημαντικότερες κλινικές εκβάσεις, γεγονός που υποστηρίχθηκε περαιτέρω από μία ανάλυση TSA με οριστικά αποτελέσματα για την ολική θνησιμότητα και τον καρδιακό θάνατο. Για δοσολογικά σχήματα που αντιστοιχούν σε 2 κάψουλες/ημέρα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μόνο με τον καρδιακό θάνατο, ενώ για τις υψηλότερες δόσεις (≥ 3 κάψουλες/ημέρα) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον καρδιακό θάνατο, τον αιφνίδιο θάνατο και τα εγκεφαλικά επεισόδια. Ωστόσο, τα συγκεκριμένα τεκμήρια προέρχονταν αφενός από μικρό αριθμό ΤΚΔ (1 έως 3 στην καλύτερη περίπτωση) και αφετέρου υποστηρίζονταν από ανεπαρκές μέγεθος πληροφορίας για οριστικά αποτελέσματα.

Τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν εν μέρει με τα αποτελέσματα των πιο πρόσφατων μετα-αναλύσεων στο πεδίο, οι οποίες ανέφεραν κανένα ή ελάχιστο όφελος σε εκβάσεις ή θνησιμότητα που σχετίζεται με στεφανιαίες και καρδιακές παθήσεις, ανεξαρτήτως του επίπεδου πρόληψης, των επιπέδων των τριγλυκεριδίων των συμμετεχόντων κατά την ένταξη στη μελέτη, τη χρήση στατινών ή τη δόση ω-3 κατά την ένταξη στη μελέτη (50, 51). Αυτές οι προσπάθειες είτε δεν επικεντρώθηκαν σε διακριτά δοσολογικά σχήματα είτε, σε αντίθεση με την προσέγγισή που ακολουθήθηκε στην παρούσα εργασία, τα επιλεγμένα δοσολογικά σχήματα δεν αντικατόπτριζαν με

ακρίβεια την καθημερινή κλινική πράξη. Επιπλέον, στην παρούσα εργασία αξιολογήθηκε η επιδημιολογική εγκυρότητα των τεκμηρίων και το μέγεθος πληροφορίας της βάσης των τεκμηρίων, τομείς που δε θίχτηκαν σε προηγούμενες μελέτες ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης. Όσον αφορά τη θνησιμότητα, παρατηρήθηκε ένα όφελος στον καρδιακό θάνατο μόνο από τα 2 υψηλότερα δοσολογικά σχήματα ω-3 (2 και ≥ 3 κάψουλες/ημέρα) και ένα όφελος στον αιφνίδιο θάνατο μόνο από το υψηλότερο δοσολογικό σχήμα (≥ 3 κάψουλες/ημέρα). Οι δύο αυτές κλινικές εκβάσεις είναι συχνά συνδεδεμένες διότι ο ορισμός τους ποικίλλει («καρδιακός» ή «στεφανιαίος» ή «θάνατος που σχετίζεται με οποιοδήποτε αγγειακό συμβάν συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού») και η αναφορά τους στη βιβλιογραφία είναι συχνά προβληματική. Μία προσέγγιση για τη σύνθεση των δύο εκβάσεων μαζί δεν κρίθηκε κατάλληλη, αφενός λόγω των θεμελιωδών διαφορών μεταξύ τους οι οποίες τις καθιστούν διακριτές κλινικές οντότητες και αφετέρου λόγω έλλειψης ατομικών δεδομένων από τους ασθενείς.

Τα προτεινόμενα βιολογικά μονοπάτια για την αιτιώδη ευεργετική επίδραση της υψηλής δόσης ω-3 περιλαμβάνουν μείωση των τριγλυκεριδίων, αντι-αρρυθμικές ιδιότητες, σταθεροποίηση της πλάκας, αντιφλεγμονώδη δράση και μείωση της αρτηριακής πίεσης (73). Η συσχέτιση υψηλής δόσης συμπληρωμάτων ω-3 με καρδιαγγειακές εκβάσεις δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο μέσω της αναμενόμενης μείωσης των τριγλυκεριδίων κατά 20-30% (74), μέσω του διαφορικού αποτελέσματος το οποίο οφείλεται μόνο στη χρήση EPA ή μέσω ενός συγκεκριμένου λόγου EPA/DHA. Τυχόν αναδυόμενο όφελος των συμπληρωμάτων ω-3 φαίνεται να περιορίζεται σε σχήματα υψηλής δόσης και σε δευτερογενή πρόληψη σε υπερτριγλυκεριδαιμικά άτομα. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, η επιστημονική συμβουλευτική επιτροπή της Αμερικανικής Ένωσης Καρδιολογίας (American Heart

Association Science Advisory Committee) περιγράφει τις υψηλές δόσεις συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 (δόση ≥ 4 g/ημέρα EPA ή EPA+DHA) ως αποτελεσματική και ασφαλή επιλογή για μείωση των τριγλυκεριδίων και παρουσιάζει τα δυνητικά οφέλη μίας τέτοιας αγωγής ως προς τις καρδιαγγειακές εκβάσεις (73). Αντιθέτως, οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι μία δυνητική αγωγή για ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου με επίπεδα τριγλυκεριδίων μεταξύ 135 και 499 mg/dL είναι η πρόσληψη εικοσαπεντανοϊκού οξέος σε δοσολογία 2x2 g/ημέρα σε συνδυασμό με στατίνες (75).

Παρά τα θολά επιδημιολογικά δεδομένα, τα συμπληρώματα διατροφής ω-3 συνεχίζουν να εδραιώνουν τη θέση τους στην αγορά, καθιστώντας τα τον τρίτο ταχύτερα αναπτυσσόμενο τύπο συμπληρωμάτων παγκοσμίως μεταξύ των ετών 2007 και 2012 με εκτιμώμενο ετήσιο ρυθμό ανάπτυξης 12% και εκτιμώμενες πωλήσεις της τάξης των 7.3 δισεκατομμυρίων δολαρίων έως το 2020 (44). Οι μεγάλες εταιρείες τροφίμων έχουν προστεθεί στη λίστα των φαρμακευτικών εταιρειών και προσφέρουν ένα σημαντικό χαρτοφυλάκιο τροφίμων ενισχυμένων με ω-3, όπως γάλα και ροφήματα (76). Η διεύθυνση αυτή στην αγορά οφείλεται στον ισχυρισμό πως τέτοια συμπληρώματα είναι απαραίτητα για μία υγιή καρδιά ακόμα και σε χαμηλές δόσεις. Ωστόσο, η δίαιτα από μόνη της δε μπορεί παρά να παρέχει μόνο περιορισμένη πρόσληψη ω-3, καθώς η κατανάλωση μίας μερίδας θαλασσινών ημερησίως αντιστοιχεί σε πρόσληψη ποσότητας EPA/DHA μικρότερη του 1 g (77). Επιπλέον, παρόλο που θεωρούνται γενικά ασφαλή και καλά ανεκτά (75), τα ιχθυέλαια διατρέχουν κίνδυνο μόλυνσης με χημικές ουσίες και έχουν συσχετιστεί με κίνδυνο για αιμορραγία λόγω πιθανής αλληλεπίδρασης με μία ταυτόχρονη χρήση βαρφαρίνης (76). Επιπλέον, τα τεκμήρια σχετικά με οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με υψηλές δόσεις είναι περιορισμένα.

Στο στάδιο αυτό της διατριβής συμπεριλήφθηκαν μόνο διπλά τυφλές ΤΚΔ, οι οποίες είναι δυνητικά απαλλαγμένες από συστηματικά σφάλματα επιλογής, με στόχο την ελαχιστοποίηση μερικών από τους αναμενόμενους περιορισμούς μίας μετα-ανάλυσης. Όσον αφορά το συστηματικό σφάλμα λόγω απώλειας συμμετεχόντων κατά την παρακολούθηση, σε γενικές γραμμές τα ποσοστά απώλειας ήταν χαμηλά. Επιπλέον, το μεγαλύτερο ποσοστό των αναλύσεων βασίζονταν σε προσέγγιση ITT και δεν παρατηρήθηκε μεταβλητότητα στην εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας μεταξύ των μελετών. Ακόμη, για τις χαμηλές δόσεις ω-3 δε φαίνεται να υπάρχει σημαντικό συστηματικό σφάλμα πληροφορίας, καθώς υπάρχει αρκετά μεγάλος αριθμός μελετών με ημερομηνίες δημοσίευσης που κυμαίνονται μεταξύ των ετών 1995 και 2018, σε συνδυασμό με το γεγονός πως οι μετα-αναλύσεις υπέδειξαν χαμηλά ποσοστά ετερογένειας καθώς και με απουσία σφάλματος δημοσίευσης. Ο μεγάλος βαθμός ομοιογένειας των πληθυσμών των μελετών συμβάλει θετικά στη μελέτη και αξιολόγηση της σχέσης των συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 με καρδιαγγειακές εκβάσεις. Ωστόσο, η μη παρατήρηση μίας επίδρασης των χαμηλών δόσεων είναι λογική, καθότι δε φαίνεται να υπάρχει άμεση βιολογική σχέση, παρά μόνο μία έμμεση σχέση πρωτίστως μέσω της δράσης στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. Το μικρό μέγεθος επίδρασης των χαμηλών δόσεων στη μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων φαίνεται να μην είναι ικανό να επιφέρει σημαντική μείωση στην επίπτωση καρδιαγγειακών εκβάσεων, γεγονός που εδραιώνεται περαιτέρω μέσω των οριστικών αποτελεσμάτων της TSA.

Σχετικά με τις υψηλές δόσεις ω-3, οι μελέτες δημοσιεύτηκαν σε μεγάλη χρονική απόσταση μεταξύ τους, ξεπερνώντας ακόμα και τη δεκαετία. Ο συνολικός αριθμός μελετών ήταν μικρός όπως επίσης και τα μεγέθη του δείγματος των ΤΚΔ, με εξαίρεση μία μέγα-ΤΚΔ με συνολικό αριθμό συμμετεχόντων που ξεπερνούσε τους 8000. Η

βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σε ένα μεγάλο αριθμό διαθέσιμων βιβλιογραφικών βάσεων με σκοπό την ελαχιστοποίηση του συστηματικού σφάλματος πληροφορίας, ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού μελετών με υψηλές δόσεις, η εκτίμηση του σφάλματος δεν ήταν εφικτή. Πρέπει να αναφερθεί ότι η παρατηρούμενη αποτελεσματικότητα για τις υψηλές δόσεις συμπληρωμάτων οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στα ευρήματα μίας και μόνο μελέτης, που αφορούσε 8179 ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακές εκβάσεις με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη 4 g/ημέρα EPA έναντι εικονικής θεραπείας με ορυκτέλαιο (54). Η χρήση ορυκτέλαιου ως εικονική θεραπεία μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων καθώς και της LDL και μη-HDL χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης-B και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, εγείροντας ανησυχίες για την πραγματική επίδραση του EPA στις καρδιαγγειακές εκβάσεις, η οποία μπορεί να είναι χαμηλότερη από ότι παρατηρήθηκε (78).

Εκτός από τη μελέτη και αξιολόγηση των κύριων κατηγοριών μεροληψίας, πραγματοποιήθηκαν επιπλέον αναλύσεις ευαισθησίας βάσει ορισμένων κλινικών παραμέτρων. Δεδομένου ότι η πλειονότητα των ΤΚΔ διεξήχθη κατά τη διάρκεια μίας περιόδου όπου η θεραπεία με στατίνες ήταν ευρεία, στην παρούσα εργασία αναλύθηκαν ξεχωριστά οι ΤΚΔ όπου > 50% των συμμετεχόντων έκανε χρήση στατινών κατά την ένταξη στην μελέτη. Οι αναλύσεις υποομάδων που περιοριζόταν σε ΤΚΔ με EPA καθώς και η μετα-παλινδρόμηση ως προς τη δοσολογία EPA δεν έδωσαν ενδείξεις για σημαντικές μεταβολές στο μέγεθος της επίδρασης. Τέλος, δύο από τις παλαιότερες ΤΚΔ στην κατηγορία υψηλής δόσης Ω 3 (δημοσιευμένες το 1997 (72) και το 2001 (68)) περιλάμβαναν ασθενείς μετά από έμφραγμα που είχαν ριζικά διαφορετική πρόγνωση.

Συνοψίζοντας, για πολλά χρόνια, τα συμπληρώματα λιπαρών οξέων ω-3 αξιολογούνταν ως μία ομάδα έκθεσης ανεξάρτητα από το χορηγούμενο δοσολογικό σχήμα. Η παρούσα εργασία υποστηρίζει ότι τα συμπληρώματα ω-3 θα πρέπει να θεωρούνται ξεχωριστές παρεμβάσεις με βάση τις χορηγούμενες δόσεις και αναλογίες τους ως προς EPA και DHA. Τα συμπληρώματα διατροφής ω-3 σε δόσεις μικρότερες των 2 καψουλών του ενός γραμμαρίου την ημέρα δεν έδειξαν συσχέτιση με καρδιαγγειακές εκβάσεις, γεγονός που φαίνεται απίθανο να αλλάξει από μελλοντική έρευνα. Ένα αναδυόμενο θετικό όφελος από υψηλότερες δόσεις ω-3 χρειάζεται επαλήθευση και περαιτέρω αξιολόγηση ως προς την ακριβή ένδειξη με την οποία θα χορηγείται (δόση, αναλογία, τύπος, βασικό προφίλ λιπιδίων, αλλοίωση προφίλ λιπιδίων, συννοσηρότητες). Αποτελέσματα από τρέχουσες και νέες κλινικές δοκιμές αναμένεται να διαλευκάνουν την παραπάνω εικόνα, υπό την προϋπόθεση ότι είναι μεθοδολογικά άρτιες, είναι διαφανείς και παρέχουν πρόσβαση στα δεδομένα και τα αποτελέσματά τους.

2.3 ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΙΤΙΩΔΟΥΣ ΔΕΙΚΤΗ «ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΩΝ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΟΥΝ» ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΤΩΝ 15 ΚΟΡΥΦΑΙΩΝ ΣΕ ΠΩΛΗΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

2.3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φαρμακευτική βιομηχανία επιδιώκει έντονα την ανάπτυξη φαρμάκων με δυνατότητα να γίνουν «blockbusters». Αυτά τα φάρμακα έχουν κοινά χαρακτηριστικά, όπως: η καινοτομία στο μηχανισμό δράσης τους, η ανταπόκριση σε ανεκπλήρωτες ιατρικές ανάγκες ή η σημαντική βελτίωση στη διαχείριση μίας ασθένειας, ή το ότι στοχεύουν σε ασθένειες υψηλού επιπολασμού ή σε ένα ευρύ φάσμα νόσων. Ο ορισμός ενός blockbuster φαρμάκου είναι η παραγωγή περισσότερων του ενός δισεκατομμυρίου δολαρίων σε ετήσιες πωλήσεις (79). Ο ορισμός της αξίας των σκευασμάτων αυτών βασίζεται στα έσοδα από τις πωλήσεις και όχι στον όγκο των πωλήσεων, ο οποίος σπάνια συμπίπτει με τα έσοδα. Για το λόγο αυτό, οι εταιρείες βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στην τιμολόγηση των φαρμάκων με τις μεγαλύτερες πωλήσεις, τα οποία επηρεάζουν, μεταξύ άλλων, τον προσανατολισμό της εκάστοτε εταιρείας για μελλοντικά καινοτόμα προϊόντα. Η ύπαρξη ενός blockbuster στο χαρτοφυλάκιο μίας εταιρείας μπορεί να είναι ένα τεράστιο χρηματοοικονομικό προτέρημα όταν το σκεύασμα υπόκειται σε δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, αλλά και ένας σημαντικός κίνδυνος όταν είναι εκτός ευρεσιτεχνίας. Για παράδειγμα, από το 2011 και έπειτα οι φαρμακοβιομηχανίες είχαν απώλειες σε εισροές της τάξης των τρισεκατομμυρίων δολαρίων λόγω του ότι σκευάσματα όπως το υπολιπιδαιμικό φάρμακο Lipitor (Pfizer) και το αντιαμοπεταλιακό Plavix (Bristol-Myers Squibb / Sanofi-Aventis) δεν καλύπτονταν πλέον από την περίοδο του διπλώματος ευρεσιτεχνίας (80, 81). Ωστόσο,

παρόλο που τα έσοδα από blockbuster φάρμακα είναι μεγαλύτερα, όταν υπάρχει προστασία λόγω διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, τα φάρμακα αυτά συνεχίζουν να προσφέρουν σημαντικές εισροές στην εταιρεία και μετά τη λήξη της περιόδου αυτής. Με 1 ή 2 blockbusters στο χαρτοφυλάκιό της, μία εταιρεία κατέχει ισχυρότερη θέση στη φαρμακευτική αγορά σε σχέση με την κατοχή δεκάδων χαμηλότερης αξίας σε πωλήσεις φαρμάκων.

Δύο επενδυτικές στρατηγικές που συνήθως ακολουθούνται για την ανάπτυξη blockbuster φαρμάκων εστιάζονται είτε στη διαχείριση του κύκλου ζωής των ήδη καθιερωμένων blockbuster φαρμάκων μέσω επέκτασης της έγκρισης των φαρμάκων για νέες ενδείξεις ή μέσω επέκτασης της προστασίας από διπλώματα ευρεσιτεχνίας (82, 83), είτε σε εναλλακτική στόχευση, δίνοντας προτεραιότητα σε νέες ενδείξεις με αυξημένο δυναμικό ανάπτυξης και κέρδους, ειδικά σε εξειδικευμένους τομείς θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση, ο όγκος της έρευνας που εστιάζει σε blockbusters είναι διπλάσιος από αυτόν που αφιερώνεται σε άλλα προϊόντα (84). Δεδομένης της έκτασης της χρήσης τους, θα ανέμενε κανείς υψηλά επιστημονικά τεκμήρια που να υποστηρίζουν τα blockbusters. Για παράδειγμα, θα περίμενε κανείς πως η ύπαρξη μεγάλων κλινικών δοκιμών που συγκρίνουν το blockbuster φάρμακο με ένα φάρμακο με καθιερωμένο προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας και η αξιολόγηση «σκληρών» κλινικών εκβάσεων θα ήταν καθοριστικής σημασίας για την αξιολόγηση και την επικύρωση του οφέλους του φαρμάκου. Ωστόσο, σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε για το έτος 2011, μόνο τέσσερα από τα 24 κορυφαία blockbusters είχαν υποστηριχθεί από κλινικές δοκιμές που περιλάμβαναν περισσότερους από 5000 συμμετέχοντες και οι οποίες είχαν μεγάλες διακυμάνσεις τόσο ως προς την αξιολόγηση των κλινικά σημαντικών εκβάσεων όσο και ως προς το διάστημα παρακολούθησης (79).

Ένα δυνητικά μεγάλο όφελος για τον ασθενή από τη χρήση ενός φαρμάκου αντανακλάται συχνά σε σχετικές αποφάσεις ρυθμιστικών οργανισμών που επιταχύνουν την πορεία ανάπτυξης για τα φάρμακα αυτά. Η έγκριση πρωτοποριακών θεραπειών που συχνά συνοδεύεται με μία ταχεία διαδικασία έγκρισης είναι πιο συχνή στην περίπτωση των blockbusters (84), η οποία όμως συνοδεύεται με το μειονέκτημα ότι τα επιδημιολογικά τεκμήρια, τουλάχιστον εκείνα που είναι διαθέσιμα και προσβάσιμα από την επιστημονική ή μη κοινότητα, μπορεί να μην είναι επαρκή. Από την άλλη πλευρά, η επικρατούσα τάση των τελευταίων αρκετών χρόνων για διαφανή και προσβάσιμη έρευνα (85, 86), όπως η επιβολή της δήλωσης και καταγραφής των ΤΚΔ μέσω της πλατφόρμας clinicaltrials.gov ή της διεθνούς πλατφόρμας μητρώου κλινικών δοκιμών International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), στοχεύει στη μείωση τυχόν διαφορών στα παρατηρούμενα αποτελέσματα μεταξύ κλινικών δοκιμών όταν αυτά προέρχονται από διαφορετικές πηγές πληροφορίας (87, 88), την αύξηση της αναπαραγωγιμότητας των αποτελεσμάτων (89) και την αποφυγή περιπτώσεων όπως blockbusters που υποστηρίζονται από ανεπαρκή τεκμήρια (90). Έτσι, δημιουργείται τελικά η ανάγκη ύπαρξης μίας ισχυρής βάσης επιδημιολογικών τεκμηρίων, ειδικά για φαρμακευτικά προϊόντα που πρωτοστατούν στην αγορά και δύναται να κατευθύνουν την επικείμενη επιστημονική και κλινική έρευνα.

Στην πυραμίδα της τεκμηριωμένης ιατρικής, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μίας παρέμβασης με υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και μετα-αναλύσεις κατέχει υψηλή θέση (7). Σε ΤΚΔ και μετα-αναλύσεις, η μείωση του σχετικού κινδύνου (ΜΣΚ) είναι ένα από τα προτιμώμενα μέτρα συσχέτισης, Ωστόσο, για τις διαδικασίες λήψης αποφάσεων, η διαφορά του απόλυτου κινδύνου (ΔΑΚ) είναι προτιμότερο μέτρο σχέσης, καθώς λαμβάνει υπόψη τον υποκείμενο κίνδυνο (underlying baseline risk) του πληθυσμού.

Ένας εναλλακτικός τρόπος έκφρασης της ΔΑΚ είναι ο αριθμός των ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν (NNT) για να προληφθεί μία επιπλέον ανεπιθύμητη έκβαση και εκτιμάται ως το αντίστροφο της ΔΑΚ. Το γεγονός ότι ο δείκτης NNT είναι αφενός ένας εύκολα υπολογίσιμος δείκτης και αφετέρου ότι αποτελεί σε γενικές γραμμές μία εύκολα ερμηνεύσιμη εκτίμηση, τον κατέστησε ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο μέτρο σχέσης για την έκφραση του οφέλους της θεραπείας, τόσο σε ΤΚΔ (91) όσο και σε μετα-αναλύσεις (92). Παρά την κριτική που έχει δεχτεί λόγω μη ιδεατών στατιστικών ιδιοτήτων (93, 94), ο δείκτης NNT εξακολουθεί να είναι ένα εργαλείο για τη λήψη αποφάσεων και έχει υποστηριχθεί τόσο από ιατρικά περιοδικά (95, 96) όσο και από ερευνητικούς οργανισμούς (10, 97) ως πολύτιμο εργαλείο για τον ποσοτικό προσδιορισμό του μεγέθους επίδρασης μίας θεραπείας.

Το παρόν στάδιο της διδακτορικής διατριβής είχε ως κύριο στόχο τη **χαρτογράφηση του προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των 15 κορυφαίων σε πωλήσεις blockbuster φαρμάκων παγκοσμίως για καθεμία από τις εγκεκριμένες ενδείξεις βάσει του δείκτη NNT, ο οποίος έχει άμεση κλινική αιτιώδη ερμηνεία.** Δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα μίας θεραπείας συνδυάζεται πάντα με την ασφάλεια, αξιολογήθηκαν επίσης εκβάσεις ασφάλειας καθώς και τυχόν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΑΕ).

2.3.2 ΜΕΘΟΔΟΙ

2.3.2.1 Ο καθορισμός της βάσης τεκμηρίωσης των blockbuster και τα κριτήρια επιλεξιμότητάς τους

Ως blockbuster ορίστηκε κάθε φαρμακευτικό προϊόν που επιφέρει περισσότερα από 1 δισεκατομμύριο δολάρια σε ετήσιες πωλήσεις (79). Στην παρούσα εργασία

χρησιμοποιήθηκε η δημοσιευμένη λίστα των 15 κορυφαίων σε πωλήσεις φαρμάκων με βάση την ακαθάριστη αξία πώλησης σε οποιοδήποτε θεραπευτικό πεδίο και ανεξάρτητα από τη θεραπευτική ένδειξη για το έτος 2018 (98). Για κάθε blockbuster εντοπίστηκαν όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις από τον FDA και τον EMA. Στη συνέχεια ανακτήθηκαν όλες οι σχετικές μετα-αναλύσεις ΤΚΔ που αφορούσαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια (συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων ενεργειών) για κάθε blockbuster. Στόχος ήταν η αξιολόγηση του κλινικά σημαντικού οφέλους του εκάστοτε blockbuster σε σύγκριση με ένα εικονικό φάρμακο ή με το πρότυπο φροντίδας (standard of care - SOC). Εξαιρέθηκαν μετα-αναλύσεις όπου το εκάστοτε blockbuster είχε συμπεριληφθεί σε όλα τα συγκρινόμενα σκέλη των ΤΚΔ καθώς και μετα-αναλύσεις που συνέκριναν το εκάστοτε blockbuster με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα της ίδιας κατηγορίας ή με φαρμακευτικά προϊόντα που κυκλοφόρησαν μετά την έγκριση του υπό-μελέτη blockbuster. Στην περίπτωση όπου εντοπίζονταν πολλαπλές αλληλεπικαλυπτόμενες μετα-αναλύσεις, συμπεριλαμβανόταν η πιο ολοκληρωμένη (η πιο πρόσφατη, εκτός εάν η προηγούμενη μετα-ανάλυση περιλάμβανε μεγαλύτερο αριθμό μελετών και μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος). Εάν διαφορετικά φαρμακευτικά προϊόντα από την ίδια τάξη φαρμάκων είχαν αξιολογηθεί μαζί ως μία ομάδα παρέμβασης στην μετα-ανάλυση, τότε επιλέγονταν μόνο τα δεδομένα σχετικά με το υπό-μελέτη blockbuster. Συμπεριλήφθηκαν όλες οι διαθέσιμες εκτιμήσεις που αφορούσαν πολλαπλές διαφορετικές περιόδους παρακολούθησης. Εάν δεν υπήρχε μετα-ανάλυση για ένα συγκεκριμένο φάρμακο ή ένδειξη, τότε συμπεριλαμβανόταν η μεγαλύτερη ΤΚΔ. Συμπεριλήφθηκε κάθε διχότομη έκβαση σχετικά με την αποτελεσματικότητα (π.χ. θνησιμότητα, απόκριση στη θεραπεία ή υποτροπή νόσου) και ασφάλεια (συμπεριλαμβανομένων των ΣΑΕ) του φαρμάκου.

Συνεχείς εκβάσεις αποκλείστηκαν καθώς για αυτές δεν ήταν δυνατό να υπολογιστούν οι NNT.

2.3.2.2 Αναζήτηση βιβλιογραφίας και εξαγωγή δεδομένων

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση σχετικής βιβλιογραφίας στις βιβλιογραφικές βάσεις PubMed και Cochrane Library of Systematic Reviews έως τον Ιανουάριο του έτους 2020 χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο αναζήτησης «(*drug name AND (meta-analysis OR "systematic review")*)». Επιπλέον, ελέγχθηκαν επιπλέον οι αναφορές σχετικών συστηματικών ανασκοπήσεων για τυχόν μελέτες που δεν είχαν βρεθεί από τον αλγόριθμο. Όταν δεν υπήρχε διαθέσιμη μετα-ανάλυση, έγινε αναζήτηση της αντίστοιχης ΤΚΔ με τον αλγόριθμο «*drug name AND randomized controlled trial*». Σε περίπτωση που δεν υπήρχε σχετική δημοσιευμένη μελέτη, έγινε αναζήτηση στη βάση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών clinicaltrials.gov. Η αναζήτηση για ΤΚΔ πραγματοποιήθηκε έως τον Μάιο του έτους 2020.

Για κάθε blockbuster ανακτήθηκαν πληροφορίες σχετικά με τις ενδείξεις για τις οποίες έχει πάρει έγκριση το φάρμακο, το έτος έγκρισης για την κάθε ξεχωριστή ένδειξη είτε από τον FDA είτε από τον EMA και την κατηγορία ασθενειών για την οποία χορηγείται. Από κάθε επιλέξιμη μετα-ανάλυση ανακτήθηκαν πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά της μελέτης, όπως το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το έτος και το περιοδικό δημοσίευσης, την υπό μελέτη θεραπεία και τη θεραπεία στο σκέλος σύγκρισης, τις εκβάσεις που αξιολογήθηκαν, τον αριθμό των συμμετεχόντων και τον αριθμό των συμβάντων στις ομάδες θεραπείας και ελέγχου. Για κάθε ΤΚΔ από κάθε επιλέξιμη μετα-ανάλυση (αλλά και για τις μονήρεις ΤΚΔ) και για κάθε ένδειξη ξεχωριστά, ανακτήθηκαν πληροφορίες σχετικά με το όνομα του πρώτου συγγραφέα

της ΤΚΔ, το έτος δημοσίευσης, την υπό μελέτη έκβαση, το σκέλος παρέμβασης και το σκέλος ελέγχου, και τον αριθμό των συμμετεχόντων και εκβάσεων ανά ομάδα. Επιπλέον έγινε καταγραφή όλων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η επιλογή των μελετών και η εξαγωγή δεδομένων πραγματοποιήθηκαν ανεξάρτητα από δύο ερευνητές και τυχόν διαφορές λύθηκαν με συζήτηση.

2.3.2.3 Αξιολόγηση ποιότητας και του κινδύνου για μεροληψία

Η αξιολόγηση της ποιότητας των άρθρων μετα-αναλύσεων έγινε με το εργαλείο μέτρησης για την αξιολόγηση συστηματικών ανασκοπήσεων AMSTAR [A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews] (99). Το εργαλείο AMSTAR χρησιμοποιεί 11 ερωτήσεις για την αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων. Στις περιπτώσεις όπου δεν υπήρχε διαθέσιμη μετα-ανάλυση, αξιολογήθηκε ο κίνδυνος μεροληψίας των επιμέρους ΤΚΔ με τη χρήση του εργαλείου Cochrane ROB (10).

2.3.2.4 Στατιστική ανάλυση

Αρχικά πραγματοποιήθηκε μία ποσοτική περιγραφή του υποκείμενου κινδύνου του πληθυσμού των ΤΚΔ καθώς και της ετερογένειας του κινδύνου σε περίπτωση ΤΚΔ που συμμετείχαν στην ίδια μετα-ανάλυση. Για την εκτίμηση του υποκείμενου κινδύνου χρησιμοποιήθηκε ως προσέγγιση το παρατηρούμενο ποσοστό συμβάντων στην ομάδα ελέγχου (control event rate - CER) της κάθε ΤΚΔ. Για κάθε ζεύγος ένδειξης-έκβασης και προκειμένου να εκτιμηθεί το κατά πόσο οι ΤΚΔ που συμμετείχαν στην ίδια μετα-ανάλυση προέρχονταν από πληθυσμούς παρόμοιου υποκείμενου κινδύνου, υπολογίστηκε η συνοπτική εκτίμηση του ποσοστού των συμβάντων με μετα-ανάλυση

αναλογιών, βάσει του μετασχηματισμού Freeman-Tukey για σταθεροποίηση της διακύμανσης (55).

Στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκε η χρήση του δείκτη NNT ως μέτρο επίδρασης. Ο δείκτης NNT αντιπροσωπεύει τον μέσο αριθμό ασθενών που πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία προκειμένου να αποφευχθεί μία επιπλέον επιβλαβής έκβαση στην ομάδα παρέμβασης. Δεδομένου ότι ο NNT αναφέρεται συνήθως σε «αρνητικές» (επιβλαβείς) εκβάσεις, έγινε αντιστροφή οποιασδήποτε «θετικής» έκβασης ώστε η υπό μελέτη σχέση να εκφράζει το συμπληρωματικό ενδεχόμενο (για παράδειγμα, σε περίπτωση που δινόταν ο αριθμός και το ποσοστό των ατόμων που επιβίωσαν, υπολογιζόταν αντίστοιχα ο αριθμός και το ποσοστό των ατόμων που απεβίωσαν). Στο πλαίσιο αυτής της προσέγγισης, εάν η παρατηρούμενη μείωση του απόλυτου κινδύνου είναι αρνητική (δηλαδή η θεραπεία στο σκέλος παρέμβασης είναι επιβαρυντική σε σύγκριση με τη θεραπεία στο σκέλος ελέγχου), τότε ο NNT αντιπροσωπεύει τον αριθμό των ασθενών που θα υποβληθούν σε θεραπεία προκειμένου να προκληθεί βλάβη σε έναν επιπλέον ασθενή. Ένας θετικός NNT (όφελος για τον ασθενή) ορίζεται ως ωφέλιμος NNT (NNT for Benefit - NNTB) και παρομοίως, ένα αρνητικό NNT ως επιβλαβής (NNT for harm - NNTH) (100).

Οι NNT υπολογίστηκαν για κάθε ξεχωριστή έκβαση που συσχετιζόταν με την αποτελεσματικότητα του εκάστοτε φαρμάκου. Ταυτόχρονα οι εκβάσεις ιεραρχήθηκαν με βάση την κλινική τους σημαντικότητα με σειρά ενδιαφέροντος: θνησιμότητα > δραστηριότητα ασθένειας – ύφεση - υποτροπή > κλινικά συμπτώματα > ικανοποίηση ασθενούς. Επιπλέον έγινε εκτίμηση των NNT για εκβάσεις ασφάλειας και ΣΑΕ. Ο υπολογισμός του συνοπτικού μέτρου σχέσης για την εκτίμηση των NNT βασίστηκε σε μετα-ανάλυση κοινής επίδρασης, η οποία ταυτίζεται μαθηματικά με την ανάλυση σταθερών επιδράσεων. Δεν έγινε χρήση μετα-ανάλυσης τυχαίων επιδράσεων διότι η

εκτίμηση από μία τέτοια μετα-ανάλυση δεν παρέχει μία άμεση κλινική ερμηνεία, σε αντίθεση με τις αναλύσεις κοινής και σταθερών επιδράσεων, που παρότι διαφέρουν ως προς τις υποθέσεις τους για τον πληθυσμό αναφοράς, έχουν άμεση αιτιώδη ερμηνεία στους συγκεκριμένους πληθυσμούς. Οι συνοπτικές εκτιμήσεις για τους NNT υπολογίστηκαν από τις συνοπτικές εκτιμήσεις της μείωσης του απόλυτου κινδύνου με βάση τον τύπο $NNT = \frac{1}{\Delta AK}$. Τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν αντίστοιχα (100). Η ετερογένεια εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας το μέτρο I^2 με τιμές $I^2 > 50\%$ και $I^2 > 75\%$ να εκφράζουν υψηλή και πολύ υψηλή ετερογένεια.

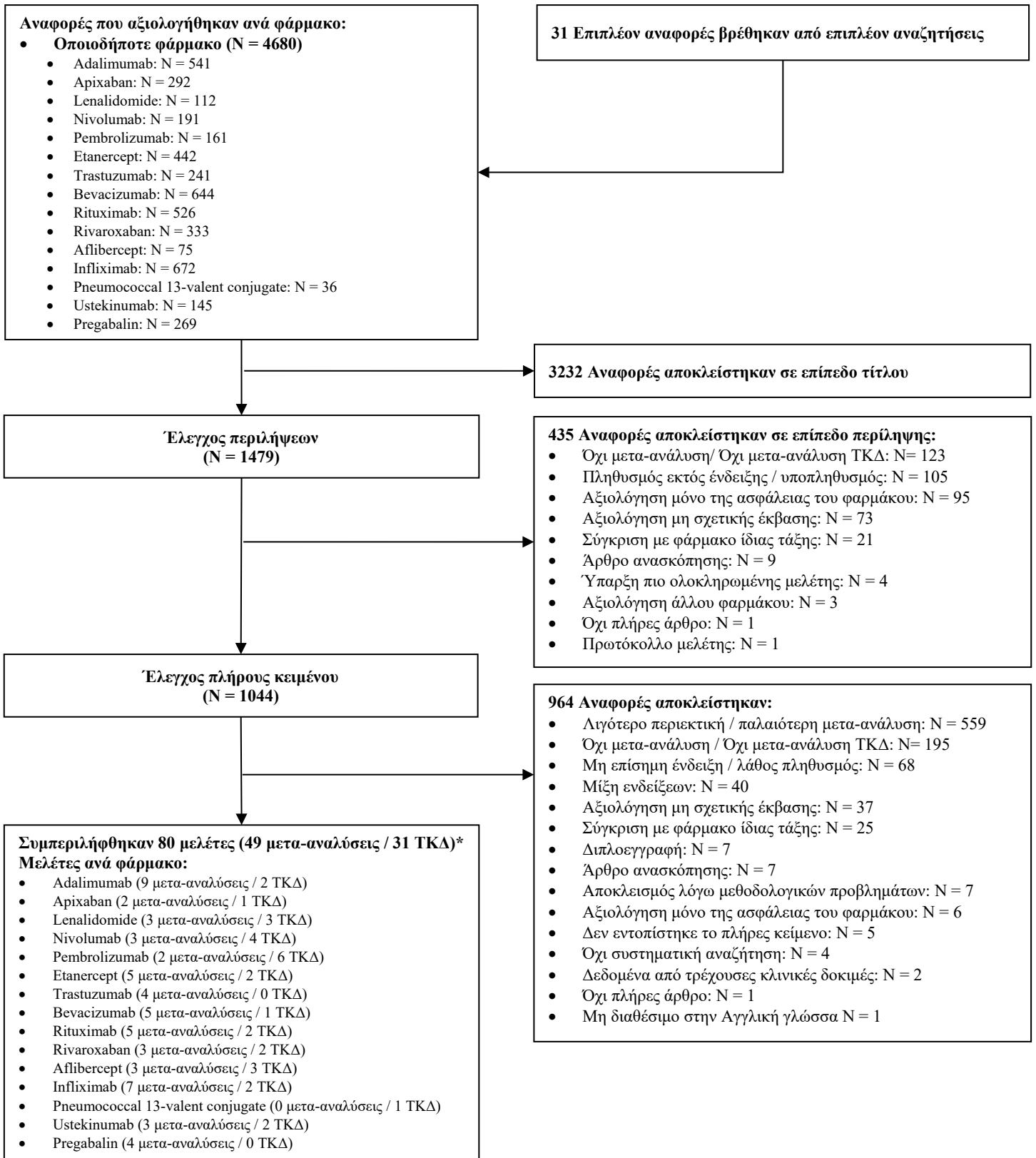
Προκειμένου να εξετασθούν τυχόν διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των εγκεκριμένων ενδείξεων σε κάθε φάρμακο ξεχωριστά, έγινε σύγκριση του NNT από την πρώτη εγκεκριμένη ένδειξη (βάσει της οποίας το φάρμακο πήρε άδεια κυκλοφορίας) με τους NNT από τις μετέπειτα εγκεκριμένες ενδείξεις. Έγινε έλεγχος του κατά πόσο αναδύταν κάποιο μοτίβο στο χρόνο όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα του κάθε φαρμάκου με βάση την κύρια έκβαση για κάθε επιμέρους ένδειξη. Η κύρια έκβαση για κάθε επιμέρους ένδειξη ορίστηκε ακολουθώντας μία προκαθορισμένη σειρά ενδιαφέροντος, ιεραρχημένη με βάση την κλινική σημαντικότητα των εκβάσεων (θνησιμότητα > δραστηριότητα ασθένειας-ύφεση-υποτροπή > κλινικά συμπτώματα > ικανοποίηση ασθενούς), όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

2.3.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.3.3.1 Χαρακτηριστικά των φαρμάκων με τις μεγαλύτερες πωλήσεις

Από τα κορυφαία 15 blockbusters φάρμακα για το έτος 2018, 5 ήταν φάρμακα που χρησιμοποιούνταν σε καρκίνο ή αιματολογικές κακοήθειες (4 μονοκλωνικά

αντισώματα: bevacizumab, nivolumab, pembrolizumab, trastuzumab και ένα ανοσορρυθμιστικό lenalidomide), 4 ήταν φάρμακα που χρησιμοποιούνταν σε αυτοάνοσες διαταραχές (3 ήταν ανταγωνιστές του TNF παράγοντες: adalimumab, etanercept, infliximab, ένα ήταν μονοκλωνικό αντίσωμα: ustekinumab), ένα φάρμακο (rituximab) χρησιμοποιούνταν τόσο σε καρκίνο όσο και σε αυτοάνοσες διαταραχές, 2 ήταν αντιπηκτικά (rivaroxaban, apixaban), ένα ήταν νευρολογικό φάρμακο (pregabalin), ένα ήταν οφθαλμολογικό φάρμακο (aflibercept) και τέλος ένα ήταν εμβόλιο (συζευγμένο 13-δύναμο εμβόλιο πνευμονιόκοκκου pneumococcal 13-valent conjugate vaccine - PCV-13) (**Πίνακας 3, Πίνακας 4, Πίνακας B1**). Τα περισσότερα φάρμακα (11, 73%) ήταν βιολογικοί παράγοντες (δηλαδή μονοκλωνικά αντισώματα, και μικρά μόρια), 3 ήταν «παραδοσιακές» χημικές ενώσεις (pregabalin, rivaroxaban, apixaban) και ένα ήταν εμβόλιο. Μέχρι τον Μάιο του έτους 2020, τα 15 αυτά φάρμακα είχαν λάβει έγκριση για συνολικά 108 ενδείξεις (**Πίνακας B1**).



Εικόνα 7: Διάγραμμα ροής της βιβλιογραφικής αναζήτησης μετα-αναλύσεων και τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τα 15 κορυφαία σε πωλήσεις φάρμακα.

Συντομογραφίες: ΤΚΔ, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή.

Σημειώσεις:

*Ο αριθμός των μετα-αναλύσεων μπορεί να μην αθροίζει σε 49 επειδή μία μετα-ανάλυση μπορεί να αξιολογεί περισσότερα από ένα φάρμακα ή ενδείξεις.

Πίνακας 3: Ομαδοποίηση των 15 κορυφαίων σε πωλήσεις φαρμάκων σε θεραπευτικές κατηγορίες και κατηγορίες ενδείξεων για τις οποίες έχουν λάβει έγκριση.

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα	Δραστική ουσία	Μηχανισμός δράσης	Εγκεκριμένες ενδείξεις
Ανοσοκατασταλτικά	Adalimumab	Ανταγωνιστές του TNFα	Αυτοάνοσες νόσοι σε Ρευματολογία / Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου / Ψωρίαση
	Etanercept		
	Infliximab		
	Ustekinumab	mAb IL-12/IL-23 (p40)	
Αντινεοπλασματικά	Rituximab	mAb CD20	Αυτοάνοσες νόσοι / Λέμφωμα / Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία
	Bevacizumab	mAb VEGF	
	Trastuzumab	mAb HER2	Ογκολογία
	Nivolumab	mAb PD1	
	Pembrolizumab		
Αντιπηκτικά	Rivaroxaban	Αναστολείς του παράγοντα Xa	Κολπική μαρμαρυγή / Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση / Πνευμονική εμβολή /
	Apixaban		Καρδιαγγειακή πρόληψη
Αιματολογικά	Lenalidomide	Ανοσορρύθμιση	Μυέλωμα / Μυελοδυσπλασία / Λέμφωμα
Εμβόλιο	Pneumococcal 13-valent conjugate	Ανοσοποίηση	Πρόληψη πνευμονιόκοκκου
Οφθαλμολογικά	Aflibercept	Ανταγωνιστής του VEGF	Εκφυλισμός ωχράς κηλίδας / Οίδημα / Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια
Νευρολογικά	Pregabalin	Ανάλογο του GABA	Επιληψία / Πόνος / Άγχος

Συνοτομογραφίες: CD20: B-lymphocyte antigen CD20 - αντιγόνο B-λεμφοκυττάρων CD20, GABA: gamma-aminobutyric acid - γ-αμινοβουτυρικό οξύ, HER2: human epidermal growth factor receptor - υποδοχέας ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2, IL: interleukin - ιντερλευκίνη, mAb: monoclonal antibodies - μονοκλωνικά αντισώματα, PD1: programmed cell death 1 - προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος 1, TNF: tumor necrosis factor - παράγοντας νέκρωσης όγκων, VEGF: vascular endothelial growth factor - αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα των αναλύσεων των 15 κορυφαίων σε πωλήσεις φαρμάκων με βάση τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σύμφωνα με τη φαρμακοθεραπευτική τους ομάδα.

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα, (Αριθμός φαρμάκων στην ομάδα)	Δραστική ουσία	Συνολικές συγκρίσεις		Αποτελεσματικότητα		Ασφάλεια		Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	
		Αριθμός συγκρίσεων	P < 0.05 (%)	Αριθμός συγκρίσεων	P < 0.05 (%)	Αριθμός συγκρίσεων	P < 0.05 (%)	Αριθμός συγκρίσεων	P < 0.05 (%)
Ανοσοκατασταλτικά (4)	-	118	81 (68.6)	87	78 (89.7)	12	2 (16.7)	19	1 (5.3)
	Adalimumab	46	28 (60.9)	33	27 (81.8)	6	1 (16.7)	7	0 (0)
	Etanercept	26	17 (65.4)	18	16 (88.9)	3	1 (33.3)	5	0 (0)
	Infliximab	23	17 (73.9)	18	17 (94.4)	2	0 (0)	3	0 (0)
	Ustekinumab	23	19 (82.6)	18	18 (100)	1	0 (0)	4	1 (25)
Αντινεοπλασματικά (5)	-	111	82 (73.9)	88	66 (75)	4	3 (75)	19	13 (68.4)
	Bevacizumab	39	33 (84.6)	29	23 (79.3)	3	3 (100)	7	7 (100)
	Nivolumab	32	22 (68.8)	26	19 (73.1)	0	-	6	3 (50)
	Pembrolizumab	9	7 (77.8)	8	7 (87.5)	0	-	1	0 (0)
	Rituximab	12	9 (75)	10	7 (70)	0	-	2	2 (100)
	Trastuzumab	19	11 (57.9)	15	10 (66.7)	1	0 (0)	3	1 (33.3)
Αντιπηκτικά (2)	-	66	31 (47)	43	19 (44.2)	21	12 (57.1)	2	0 (0)
	Apixaban	25	11 (44)	15	5 (33.3)	9	6 (66.7)	1	0 (0)
	Rivaroxaban	41	20 (48.8)	28	14 (50)	12	6 (50)	1	0 (0)
Αιματολογικά (1)	Lenalidomide	21	14 (66.7)	19	13 (68.4)	0	-	2	1 (50)
Εμβόλιο (1)	Pneumococcal 13-valent conjugate	11	6 (54.5)	10	6 (60)	0	-	1	0 (0)
Οφθαλμολογικά (1)	Aflibercept	29	18 (62.1)	19	13 (68.4)	4	2 (50)	6	3 (50)
Νευρολογικά (1)	Pregabalin	39	31 (79.5)	24	23 (95.8)	9	8 (88.9)	6	0 (0)

2.3.3.2 Περιγραφή της βάσης τεκμηρίων

Από τις 108 εγκεκριμένες ενδείξεις, 19 αποκλείστηκαν έπειτα από περαιτέρω έλεγχο (**Πίνακας Β1**). Συγκεκριμένα, δε βρέθηκε μετα-ανάλυση αλλά ούτε και ΤΚΔ για συνολικά 14 ενδείξεις. Δώδεκα από αυτές είχαν λάβει σχετικά πρόσφατα έγκριση (μετά το έτος 2016). Τα φάρμακα είχαν λάβει ταχεία έγκριση (fast-track authorization) για τις 12 αυτές ενδείξεις, είτε βάσει αποτελεσμάτων από μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, είτε βάσει αποτελεσμάτων από ΤΚΔ των οποίων τα αποτελέσματα δεν ήταν ελεύθερα προσβάσιμα στο κοινό. Άλλες δύο ενδείξεις είχαν λάβει έγκριση νωρίτερα από το έτος 2016 βάσει δεδομένων από μη τυχαιοποιημένες δοκιμές αλλά μετέπειτα δεν εντοπίστηκε καμία ΤΚΔ (και οι δύο περιπτώσεις αφορούσαν επέκταση ήδη εγκεκριμένων ενδείξεων σε παιδιατρικούς πληθυσμούς). Δύο ενδείξεις (ο συνδυασμός nivolumab + ipilimumab για ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία και ο συνδυασμός rituximab + ibrutinib για άτομα με μακροσφαιριναιμία Waldenström) αποκλείστηκαν καθώς είχαν λάβει έγκριση με βάση ΤΚΔ (101, 102) στις οποίες γινόταν σύγκριση του συνδυασμού του blockbuster και ενός επιπλέον φαρμάκου με το blockbuster μόνο. Τέλος, η βάση τεκμηρίωσης για τρεις ενδείξεις του εμβολίου PCV-13 αφορούσε ΤΚΔ που εστίαζαν σε συνεχείς ή μη διχότομες εκβάσεις (η κύρια εστίαση ήταν η ανοσογονικότητα) και τελικά αποκλείστηκαν λόγω του ότι δεν ήταν δυνατός ο υπολογισμός του NNT (**Πίνακας Β1**).

Από τις 89 ενδείξεις που αξιολογήθηκαν τελικά, 59 (66%) βασιζονταν μετα-αναλύσεις που προέρχονταν από 49 δημοσιεύσεις (103-151) (**Εικόνα 7**). Τα δεδομένα για το nivolumab με ένδειξη για μελάνωμα παρέχονταν από δύο δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις. Τριάντα ενδείξεις (34%) για τις οποίες δε βρέθηκε μετα-ανάλυση, υποστηρίχθηκαν από 31 ΤΚΔ (152-182) (**Εικόνα 7**). Τα δεδομένα για το infliximab με

ένδειξη για νόσο του Crohn με παρουσία συριγγίων παρέχονταν από δύο ΤΚΔ που αξιολογούσαν την επαγωγή και τη διατήρηση της ύφεσης της νόσου.

Για τις 89 ενδείξεις, εντοπίστηκαν συνολικά 395 συγκρίσεις που σχετίζονται με εκβάσεις αποτελεσματικότητας (N = 290, 73.4%), ασφάλειας (N = 50, 12.7%) και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (N = 55, 13.9%) (**Πίνακας 4, Πίνακας B2**). Συγκεκριμένα, 225 (57%) από τις 395 συγκρίσεις αφορούσαν συσχετίσεις που προέρχονταν από μετα-ανάλυση, ενώ 170 συγκρίσεις (43%) προέρχονταν από ΤΚΔ (**Πίνακας B2**). Ο αριθμός μελετών που περιλαμβάνονταν στις μετα-αναλύσεις κυμαινόταν από 2 έως 21, με διάμεσο τις 3 μελέτες ανά σύγκριση. Το διάμεσο μέγεθος δείγματος των μετα-αναλύσεων ήταν 1313 συμμετέχοντες (εύρος 241 έως 18423). Όσον αφορά τις 31 μονήρεις ΤΚΔ, ο διάμεσος αριθμός συμμετεχόντων ήταν 452 (εύρος 73 έως 18278, με εξαίρεση τη δοκιμή για το εμβόλιο PCV-13 στην οποία συμμετείχαν 84496 άτομα (**Πίνακας B2**). Συνολικά, 183 (46%) από τις 395 συγκρίσεις αφορούσαν άμεσες συγκρίσεις μεταξύ των blockbuster και μίας ενεργής θεραπείας ενώ 84 (46%) από αυτές προέρχονταν από μονήρεις ΤΚΔ.

Ο **Πίνακας 5** παρουσιάζει για τις 89 ενδείξεις τις κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας ανά ένδειξη, με σειρά ενδιαφέροντος όπως αυτή ορίστηκε στην παρούσα εργασία (θνησιμότητα > δραστηριότητα ασθένειας – ύφεση – υποτροπή > κλινικά συμπτώματα > ικανοποίηση ασθενούς). Για 3 ενδείξεις συμπεριλήφθηκαν δύο κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας (επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης), οι οποίες θεωρήθηκαν εξίσου κλινικά σημαντικές. Για μία επιπλέον ένδειξη (pregabalin για ινομυαλγία), αξιολογήθηκαν και συμπεριλήφθηκαν τρία επιμέρους δοσολογικά σχήματα. Συνολικά 95 συγκρίσεις ήταν διαθέσιμες για την κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας, εκ των οποίων 32 (34%) προέρχονταν από μονήρεις ΤΚΔ και οι υπόλοιπες 63 από μετα-αναλύσεις (**Πίνακας 5**).

Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά της βάσης τεκμηρίων και ωφέλιμος ή επιβλαβής αριθμός ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν (number needed to treat for benefit/harm - NNTB/NNTH) για επιλεγμένες εκβάσεις αποτελεσματικότητας, ανά ένδειξη των 15 κορυφαίων σε πωλήσεις φαρμάκων.

Συγγραφέας, Έτος δημοσίευσης	Ένδειξη (Έτος έγκρισης) *	Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου	Έκβαση	Αριθμός Μελετών	Αριθμός εκβάσεων/Ατόμων		NNT (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Τιμή P	I ²
						Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου			
Singh JA, 2016	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ανεπαρκής απόκριση σε DMARD) [2002]	Adalimumab	MTX/DMARD+PB O	ACR 50	7	379/1034	67/640	3.98 (3.46, 4.7)	5.2*10 ⁻³⁸	62.2
Singh JA, 2017	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (μη προηγούμενη χρήση DMARD) [2002]	Adalimumab	MTX+PBO	ACR 50	7	757/1423	544/1384	7.21 (5.72, 9.74)	5.2*10 ⁻¹⁴	82.6
Lemos LLP, 2014	Ψωριασική αρθρίτιδα [2005]	Adalimumab	PBO	ACR 20	2	108/202	31/211	2.57 (2.12, 3.26)	3.8*10 ⁻²⁰	78.1
Maxwell LJ, 2015	Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα (με ή χωρίς AS) [2006]	Adalimumab	PBO	ASAS 40 (12 ^η εβδομάδα)	2	185/437	25/222	3.22 (2.68, 4.02)	1.2*10 ⁻²²	39.4
Hazlewood GS, 2015	Νόσος του Crohn (σε ενήλικες ή παιδιά) [2007] †	Adalimumab	PBO	Υφεση (επαγωγή)	3	96/451	24/263	8.57 (5.83, 16.18)	3.1*10 ⁻⁰⁵	0.0
		Adalimumab	PBO	Υφεση (διατήρηση)	4	189/455	35/278	3.59 (2.96, 4.55)	1.4*10 ⁻²⁰	0.0
Sbidian E, 2017	Ψωρίαση [2007]	Adalimumab	PBO	PASI 75	8	1518/2099	81/1100	1.55 (1.5, 1.62)	< 1*10 ⁻³⁸	0.0
Lovell DJ, 2008	Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα [2008]	Adalimumab+/-MTX	PBO+/-MTX	Παιδιατρική κλίμακα ACR 30	1	41/68	23/65	4.01 (2.42, 11.81)	3.0*10 ⁻⁰³	-
Zhang ZM, 2016	Ελκώδης κολίτιδα [2012]	Adalimumab	PBO	Κλινική ύφεση (52 ^η εβδομάδα)	2	84/425	28/342	8.95 (6.28, 15.58)	4.1*10 ⁻⁰⁶	47.9
Papp K, 2017	Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας [2014]	Adalimumab	MTX	PASI 75	1	39/77	12/37	5.49 (2.7, 181.64 NNTH)	MΣΣ	-
Tchero S, 2019	Διαπηκτική ιδρωταδενίτιδα [2015]	Adalimumab	PBO	Μείωση πόνου κατά 30%	3	81/221	54/208	9.09 (5.09, 42.03)	0.012	46.5
Ming S, 2018	Ραγοειδίτιδα (σε ενήλικες ή παιδιά) [2016]	Adalimumab	PBO	Αποτυχία της θεραπείας	3	121/284	163/248	4.6 (3.35, 7.36)	1.7*10 ⁻⁰⁷	10.2
Caldeira D, 2017	Πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος [2011]	Apixaban	Enoxaparin	VTE όλων των αιτιών ή ολική θνησιμότητα	4	289/4193	434/4153	28.91 (21.62, 43.6)	6.0*10 ⁻⁰⁹	87.4
Bruins Slot KMH, 2018	Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή [2012]	Apixaban	Warfarin	Εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλα συστηματικά εμβολικά επεισόδια	2	212/9268	268/9155	158.55 (91.49, 593.49)	7.5*10 ⁻⁰³	48.1
Angelli G, 2013	Θεραπεία και πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής [2014]	Apixaban	Enoxaparin	Υποτροπιάζων VTE ή θάνατος συσχετιζόμενος με VTE	1	59/2609	71/2635	230.9 (78.47, 245.02 NNTH)	MΣΣ	-
Fenau P, 2011	Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα [2005]	Lenalidomide	PBO	Απόκριση ερυθροειδούς	1	33/66	2/35	2.26 (1.71, 3.34)	1.3*10 ⁻⁰⁹	-
Luo XW, 2018	Πολυπλό μυέλωμα (προηγούμενος αντιμετωπισμένο), + dexamethasone [2006]	LEN+DEX	DEX	Επιβίωση	2	257/353	228/351	12.74 (6.82, 96.91)	0.024	0.0
Treny M, 2016	Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (υποτροπιάζων ή ανθεκτικό) [2013]	Lenalidomide	Investigator's choice	Αντικειμενική απόκριση	1	68/170	9/84	3.41 (2.55, 5.16)	6.7*10 ⁻⁰⁹	-
Cao Y, 2019	Πολυπλό μυέλωμα (νεοδιαγνωσθέν, μη κατάλληλο για ASCT), συνδυαστική θεραπεία [2015]	Lenalidomide+SOC	SOC	Επιβίωση	7	1010/1570	975/1600	29.81 (15.02, 1955.92)	0.047	33.5
McCarthy PA, 2017	Πολυπλό μυέλωμα (νεοδιαγνωσθέν και υποβελημένο σε ASCT), συντήρηση θεραπείας [2017]	Lenalidomide	PBO/Observation	Επιβίωση	3	529/654	502/651	26.64 (12.3, 160.81 NNTH)	MΣΣ	66.7
Leonard JP, 2019	Θυλακιδώδες λέμφωμα/ λέμφωμα οριακής ζώνης, (προηγούμενος αντιμετωπισμένο) σε συνδυασμό με rituximab [2019]	Lenalidomide+Rituximab	PBO+Rituximab	Επιβίωση	1	163/178	154/180	16.62 (7.95, 184.48 NNTH)	MΣΣ	-
Menshaw A, 2017, Wang X, 2017	Μελάνωμα (προχωρημένο / μεταστατικό), μονοθεραπεία [2014]	Nivolumab	SOC	Ρυθμός αντικειμενικής απόκρισης	4	288/962	101/885	5.42 (4.58, 6.66)	4.7*10 ⁻²⁶	93.9
Menshaw A, 2017, Wang X, 2017	Μελάνωμα (προχωρημένο / μεταστατικό), σε συνδυασμό με ipilimumab [2015]	Nivolumab+Ipilimumab	Ipilimumab	Ρυθμός αντικειμενικής απόκρισης	2	237/409	65/362	2.49 (2.15, 2.94)	8.3*10 ⁻³⁷	39.0
Xu Z, 2019	Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (τοπικά προχωρημένος / μεταστατικός) [2015]	Nivolumab	Docetaxel	Ρυθμός πλήρους απόκρισης	2	83/427	48/427	12.21 (7.7, 29.51)	8.3*10 ⁻⁰⁴	0.0
Motzer RJ, 2015	Καρκίνωμα νεφρών (προχωρημένο), μονοθεραπεία [2015]	Nivolumab	Everolimus	Θνησιμότητα	1	183/410	215/411	13.03 (6.9, 116.23)	0.027	-
Ferris RL, 2016	Καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (υποτροπιάζων / μεταστατικός) [2016]	Nivolumab	SOC	Επιβίωση	1	107/240	36/121	6.74 (3.98, 22.02)	4.7*10 ⁻⁰³	-
Weber J, 2017	Επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα συμμετοχή των λεμφαδένων ή μεταστατικό, υποβελημένο σε πλήρη εξαίρεση [2017]	Nivolumab	Ipilimumab	Υποτροπή νόσου ή θάνατος	1	154/453	206/453	8.71 (5.62, 19.42)	3.8*10 ⁻⁰⁴	-
Motzer RJ, 2018	Καρκίνωμα νεφρών (προχωρημένο, ενδιάμεσο/ υψηλού κινδύνου), σε συνδυασμό με ipilimumab [2018]	Nivolumab+Ipilimumab	Sunitinib	Θνησιμότητα	1	140/425	188/422	8.61 (5.52, 19.64)	4.8*10 ⁻⁰⁴	-

Κλασικό λέμφωμα Hodgkin (υποτροπιάζον / ανθεκτικό) [2016], ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [2017], ουροθηλιακό καρκίνωμα (προχωρημένο / μεταστατικό) [2017], καρκίνος του παχέος εντέρου (μεταστατικός, με μικροδορυφορική αστάθεια ή ανεπαρκή επιδιόρθωση του γονιδιόματός) [2017], μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (μεταστατικός) [2019]

Hao C, 2016	Μελάνωμα (προχωρημένο / μεταστατικό) [2014]	Pembrolizumab	SOC	Επιβίωση	3	440/917	228/636	10.58 (6.94, 22.3)	1.9*10 ⁻⁰⁴	0.0
Zhou Y, 2019	Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (μεταστατικός) [2015]	Pembrolizumab+/-Chemo	Chemo	Απόκριση	5	329/678	187/611	5.79 (4.45, 8.28)	7.2*10 ⁻¹¹	81.8
Cowen EEW, 2019	Καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (ανεγχείρητος υποτροπιάζον / μεταστατικός) [2016]	Pembrolizumab	SOC	Θνησιμότητα	1	181/247	207/248	9.82 (5.75, 33.45)	5.5*10 ⁻⁰³	-
Fradet Y, 2019	Ουροθηλιακό καρκίνωμα (τοπικά προχωρημένο / μεταστατικό) [2017]	Pembrolizumab	SOC	Επιβίωση	1	72/270	39/272	8.11 (5.25, 17.83)	3.2*10 ⁻⁰⁴	-
Shitara K, 2018	Γαστρικός καρκίνος ή καρκίνος της γαστροοισοφαγικής συμβολής (υποτροπιάζον τοπικά προχωρημένος / μεταστατικός) [2017]	Pembrolizumab	Paclitaxel	Θνησιμότητα	1	151/196	175/199	9.18 (5.46, 28.79)	4.0*10 ⁻⁰³	-
Finn RS, 2019	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (μη προηγούμενη χρήση sorafenib) [2018]	Pembrolizumab+SOC	SOC	Θνησιμότητα	1	180/278	101/135	9.93 (5.18, 119.24)	0.033	-
-(NCT02564263)	Καρκίνος του οισοφάγου (πλακωδών κυττάρων, υποτροπιάζον τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός) [2019]	Pembrolizumab	Investigator's choice	Ολική θνησιμότητα	1	271/314	284/314	24.15 (10.94, 115.88 NNTH)	ΜΣΣ	-
Rini BI, 2019	Καρκίνωμα νεφρών (προχωρημένο, σε συνδυασμό με axitinib) [2019]	Pembrolizumab+Axitinib	Sunitinib	Επιβίωση	1	388/432	336/429	8.7 (6.13, 15.01)	3.1*10 ⁻⁰⁶	-
	<i>Κλασικό λέμφωμα Hodgkin (υποτροπιάζον / ανθεκτικό) [2017], πρωτοπαθές μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα Β-κυττάρων μεσοθωρακίου (υποτροπιάζον / ανθεκτικό) [2018], Καρκίνωμα Κυττάρων Merkel (υποτροπιάζον τοπικά προχωρημένο / μεταστατικό) [2018], καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (υποτροπιάζον / μεταστατικός) [2018], καρκίνος του ενδομητρίου (σε συνδυασμό με lemnatinib) [2018], μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (μεταστατικός) [2019], καρκίνος της ουροδόχου κύστης ο οποίος δεν ανταποκρίνεται σε BCG) [2020]</i>									
Singh JA, 2016	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ανεπαρκής απόκριση σε DMARD) [1998]	Etanercept	MTX/DMARD/PBO	ACR 50	9	871/1628	274/1013	3.58 (3.18, 4.1)	< 1*10 ⁻³⁸	85.7
Donahue KE, 2018	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (μη προηγούμενη χρήση DMARD) [1998]	Etanercept +/-MTX	MTX	ACR 50	2	282/472	210/480	6.31 (4.54, 10.38)	5.7*10 ⁻⁰⁷	84.4
Wallace CA, 2011	Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα [1999]	Etanercept+Prednisolone+ MTX	MTX	Παιδιατρική κλίμακα ACR 70	1	30/43	19/42	4.08 (2.23, 24.05)	0.018	-
Ungprasert P, 2016	Ψωριασική αρθρίτιδα [2002]	Etanercept	PBO	ACR 20	2	82/131	19/134	2.07 (1.71, 2.61)	7.8*10 ⁻²¹	38.5
Maxwell LJ, 2015	Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα (με ή χωρίς AS) [2003]	Etanercept	PBO	ASAS 40	3	217/379	24/129	2.5 (2.03, 3.25)	2.8*10 ⁻¹⁷	5.7
Sbidian E, 2017	Ψωρίαση [2004]	Etanercept	PBO	PASI 75	13	1421/3202	92/1864	2.51 (2.39, 2.65)	< 1*10 ⁻³⁸	78.7
Paller AS, 2008	Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας [2009]	Etanercept	PBO	PASI 75	1	60/106	12/105	2.21 (1.77, 2.95)	3.1*10 ⁻¹⁵	-
Kawalec P, 2015	Καρκίνος του μαστού (HER2+, μεταστατικός) [1998]	Trastuzumab	PBO	Ρυθμός αντικειμενικής απόκρισης	5	241/487	148/490	5.25 (4.04, 7.5)	6.9*10 ⁻¹¹	0.0
Xiong B, 2016	Γαστρικός καρκίνος (HER2+, μεταστατικός) [2010]	Trastuzumab+Chemo	Chemo/PBO	2-ετής επιβίωση	3	57/382	38/375	21.32 (11.06, 294.15)	0.035	56.0
Saad ED, 2019	Πρώιμος καρκίνος του μαστού (HER2+, συμπληρωματική χημειοθεραπεία) [2011]	Trastuzumab+Chemo	Chemo/PBO	Επιβίωση	8	7001/7435	6830/7448	40.7 (30.56, 60.88)	3.4*10 ⁻⁰⁹	82.5
Wu D, 2019	Πρώιμος καρκίνος του μαστού (εισαγωγική χημειοθεραπεία) [2011]	Trastuzumab+Chemo	Chemo	Παθολογικά πλήρης απόκριση	5	99/259	53/256	5.72 (3.99, 10.13)	6.7*10 ⁻⁰⁶	29.6
Pic I, 2016	Καρκίνος του παχέος εντέρου (μεταστατικός) [2004]	Bevacizumab+Chemo	Chemo/PBO	Ρυθμός απόκρισης	14	944/2800	888/2764	57.82 (24.5, 160.56 NNTH)	ΜΣΣ	84.2
Zhao S, 2017	Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (προχωρημένος / μεταστατικός) [2006]	Bevacizumab+Chemo	Chemo/PBO	Ρυθμός πλήρους απόκρισης	8	514/1355	276/1312	6.24 (5.16, 7.89)	7.2*10 ⁻²¹	69.0
Roviello G, 2017	Καρκίνος του μαστού (HER2-, μεταστατικός, σε συνδυασμό με + paclitaxel / capecitabine) [2007]	Bevacizumab+Chemo	PBO	Ρυθμός πλήρους απόκρισης	12	1551/3402	1054/2774	11.98 (9.4, 16.52)	9.3*10 ⁻¹³	77.7
Unverzagt S, 2017	Καρκίνωμα νεφρών (προχωρημένο / μεταστατικό) [2007]	Bevacizumab+Chemo	INF-a	Θνησιμότητα στο 1 έτος	2	481/696	499/685	26.65 (13.7, 483.53)	0.038	98.2
Ameratunga M, 2018	Γλοιοβλάστωμα (υποτροπιάζον) [2009]	Bevacizumab+Chemo/RT	Chemo/RT	Επιβίωση	7	681/1347	536/1148	17.07 (10.48, 45.92)	1.8*10 ⁻⁰³	79.5

Roviello G, 2017	Επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών, καρκίνος των ωαγωγών, ή πρωτοπαθής καρκίνος του περιτοναίου (προχωρημένος / υποτροπιάζων) [2011]	Bevacizumab+Chemo	PBO	Ρυθμός πλήρους απόκρισης	4	785/1216	545/1215	5.11 (4.3, 6.31)	4.9*10 ⁻²⁵	0.0
Tewari KS, 2014	Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (υποτροπιάζων / μεταστατικός) [2014]	Bevacizumab	Chemo	Θνησιμότητα	1	131/227	140/225	22.16 (7.39, 22.17 NNTH)	ΜΣΣ	-
Vidal L, 2017	Θυλακιδώδες λέμφωμα μη Hodgkin (CD20 +) [1997]	Rituximab	PBO	Επιβίωση	7	452/1214	398/1234	20.1 (11.74, 70.04)	6.0*10 ⁻⁰³	55.9
Zhou X, 2017	Διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β κυττάρων μη Hodgkin [2002]	Rituximab	PBO	Επιβίωση	4	596/735	583/736	52.23 (17.03, 48.92 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
Pires de Lemos LL, 2014	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ανεπαρκής ανταπόκριση σε DMARD), έναντι αντι-TNF [2006]	Rituximab	PBO	ACR 20	3	390/738	141/480	4.4 (3.55, 5.77)	1.8*10 ⁻¹⁶	87.0
Edwards JC, 2004	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ανεπαρκής ανταπόκριση σε DMARD), έναντι MTX [2006]	Rituximab	MTX+PBO	ACR 20	1	26/40	15/40	3.64 (2.06, 15.53)	0.010	-
Nunes AA, 2017	Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία [2009]	Rituximab+Chemo	Chemo	Πλήρης ύφεση	4	420/1231	206/1202	5.79 (4.85, 7.19)	7.5*10 ⁻²⁴	69.8
Walters G, 2015	Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (ενήλικες) [2011]	Rituximab	Cyclophosphamide	Θνησιμότητα	2	6/132	3/109	7551.5 (23.75, 23.9 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
Pascal J, 2017	Πέμφιγα [2018] <i>Μακροσφαιριναιμία του Waldenström (σε συνδυασμό με ibritinib) [2018], κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (παιδιά) [2019]</i>	Rituximab	PBO	Πλήρης ύφεση	1	41/46	15/44	1.82 (1.39, 2.6)	9.1*10 ⁻¹¹	-
Ning GZ, 2016	Πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος [2008]	Rivaroxaban	Enoxaparin	Συμπτωματικός VTE	9	38/8781	72/7048	177.09 (118.72, 348.38)	6.7*10 ⁻⁰⁵	43.1
Bruins Slot KMH, 2018	Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή [2011]	Rivaroxaban	Warfarin	Ολική θνησιμότητα	2	215/7698	255/7719	196.05 (95.03, 3109.45 NNTH)	ΜΣΣ	58.0
Almutairi AR, 2017	Θεραπεία και πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής [2012]	Rivaroxaban	Enoxaparin/VKA	Ολική θνησιμότητα	2	96/4150	99/4131	1195.97 (135.72, 175.57 NNTH)	ΜΣΣ	51.9
Eikelboom JW, 2017	Μείωση του κινδύνου σημαντικών καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με χρόνια CAD ή PAD (σε συνδυασμό με ασπιρίνη) [2018]	Rivaroxaban+Aspirin	Aspirin	Θάνατος, εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου	1	379/9152	496/9126	77.29 (52.28, 148.15)	4.2*10 ⁻⁰⁵	-
Spyropoulos AC, 2018	Πρόληψη θρόμβων αίματος σε ασθενείς με οξεία νόσο [2019]	Rivaroxaban	PBO	Ολική θνησιμότητα	1	71/6007	89/6012	335.1 (141.21, 898.34 NNTH)	ΜΣΣ	-
Sarwar S, 2016	Νεοαγγειακή (υγρού τύπου) ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας [2011]	Aflibercept	Ranibizumab	Κέρδος > 15 γραμμάτων στην κλίμακα BCVA (στο 1 έτος)	2	571/1817	193/595	97.23 NNTH (30.35, 18.68 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
Sangroongruangsi S, 2018	Οπτική δυσλειτουργία λόγω δευτεροπαθούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας από απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (κεντρική) [2013]	Aflibercept	PBO	Κέρδος > 15 γραμμάτων στην κλίμακα BCVA	2	126/218	24/141	2.45 (2.01, 3.14)	5.4*10 ⁻¹⁹	0.0
Nguyen CL, 2018	Οπτική δυσλειτουργία λόγω διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας [2014]	Aflibercept	Φωτοπηξία	Κέρδος >3 γραμμών οπτικής οξύτητας (στο 1 έτος)	3	111/331	29/330	4.05 (3.26, 5.32)	2.8*10 ⁻¹⁶	0.0
Lloyd Clark D, 2015	Οπτική δυσλειτουργία λόγω δευτεροπαθούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας από απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (περιφερική) [2015]	Aflibercept	Laser	Κέρδος ≥ 30 γραμμάτων στην κλίμακα ETDRS	1	13/91	7/90	15.37 (6.42, 39 NNTH)	ΜΣΣ	-
Ikuno Y, 2015	Οπτική δυσλειτουργία λόγω μυωπικής χοριοειδούς νεοαγγείωσης [2015]	Aflibercept	PBO	Κέρδος > 15 γραμμάτων	1	35/91	3/31	3.47 (2.31, 6.97)	9.2*10 ⁻⁰⁵	-
- (NCT02718326)	Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια [2019]	Aflibercept	PBO	Βελτίωση ≥2 βήματα στην κλίμακα DRSS (24 ^η εβδομάδα)	1	74/134	8/133	2.03 (1.71, 2.51)	5.3*10 ⁻²⁵	-
Present DH 1999, Sands BE, 2004	Νόσος του Crohn με παρουσία συριγγίων [1998] [†]	Infliximab	PBO	Ανταπόκριση στη θεραπεία κατά των συριγγίων (επαγωγή)	1	39/63	8/31	2.77 (1.8, 6.03)	2.9*10 ⁻⁰⁴	-
		Infliximab	PBO	Ανταπόκριση στη θεραπεία κατά των συριγγίων (διατήρηση)	1	42/96	23/99	4.87 (2.99, 13.21)	1.9*10 ⁻⁰³	-
Hazlewood GS, 2015	Νόσος του Crohn, μέτρια έως σοβαρή [1998] [†]	Infliximab	PBO	Ύφεση (επαγωγή)	3	113/253	63/251	5.09 (3.61, 8.62)	1.7*10 ⁻⁰⁶	0.0
		Infliximab	PBO	Ύφεση (διατήρηση)	2	113/261	30/147	4.27 (3.08, 6.91)	3.1*10 ⁻⁰⁷	19.1
Singh JA, 2017	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (μη προηγούμενη χρήση DMARD) [1999]	Infliximab	MTX/PBO	ACR 50	4	408/831	137/379	6.8 (4.85, 11.34)	9.9*10 ⁻⁰⁷	30.9
Singh JA, 2016	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ανεπαρκής ανταπόκριση σε DMARD) [1999]	Infliximab	MTX+DMARD/PBO	ACR 50	7	470/1372	111/775	4.93 (4.21, 5.95)	3.0*10 ⁻³⁰	37.8
Corbett M, 2016	Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα (με ή χωρίς AS) [2003]	Infliximab	PBO	ASAS 40	2	26/221	12/98	38.72 (9.55, 18.86 NNTH)	ΜΣΣ	90.1
Pires Lemos LL, 2014	Ψωριασική αρθρίτιδα [2004]	Infliximab	PBO	ACR 20	3	136/203	48/200	2.35 (1.98, 2.89)	1.7*10 ⁻²⁵	81.9
Wang J, 2016	Ψωρίαση [2005]	Infliximab	PBO	PASI 75	7	1000/1497	103/626	1.94 (1.81, 2.08)	< 1*10 ⁻³⁸	96.8
Singh S, 2018	Ελκώδης κολίτιδα [2005]	Infliximab	PBO	Κλινική ύφεση	4	117/333	39/334	4.26 (3.38, 5.76)	4.3*10 ⁻¹⁴	33.0

Παιδιατρική νόσος του Crohn [2006], παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα [2011]										
Bonten MJ, 2015	Πρόληψη πνευμονίας / διεισδυτικής νόσου (> 50 ετών) [2011]	PCV-13	PBO	CAP (στέλεχος καλυπτόμενο από το εμβόλιο)	1	66/42240	106/42256	1057.06 (643.6, 2956.17)	2.3*10 ⁻⁰³	-
Πρόληψη διεισδυτικής νόσου και οξείας μέσης ωτίτιδας (≤ 5 ετών) [2009], πρόληψη πνευμονίας / διεισδυτικής νόσου (6-17 ετών) [2012], πρόληψη πνευμονίας / διεισδυτικής νόσου (18-49 ετών) [2013]										
Sbidian E, 2017	Ψωρίαση [2009]	Ustekinumab	PBO	PASI 75	8	1575/2547	91/1607	1.84 (1.77, 1.91)	< 1*10 ⁻³⁸	99.2
Bilal J, 2018	Ψωριασική αρθρίτιδα [2013]	Ustekinumab	PBO	ACR 20	3	311/693	78/380	4.17 (3.39, 5.43)	2.4*10 ⁻¹⁷	0.0
Landells I, 2015	Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας [2015]	Ustekinumab	PBO	PASI 75	1	29/36	4/37	1.43 (1.16, 1.87)	6.2*10 ⁻¹⁷	-
MacDonald JK, 2016	Νόσος του Crohn, μέτρια έως σοβαρή [2016]	Ustekinumab	PBO	Αποτυχία επαγωγής κλινικής ύφεσης	6	1049/1332	539/615	10.58 (7.78, 16.56)	5.5*10 ⁻⁰⁸	6.0
Sands BE, 2019	Ελκώδης κολίτιδα, μέτρια έως σοβαρή [2019] [†]	Ustekinumab	PBO	Ύφεση (επαγωγή)	1	50/322	17/319	9.81 (6.73, 18.06)	1.8*10 ⁻⁰⁵	-
		Ustekinumab	PBO	Ύφεση (διατήρηση)	1	77/176	42/175	5.06 (3.4, 9.93)	6.4*10 ⁻⁰⁵	-
Pulman J, 2014	Επιληψία [2004]	Pregabalin	PBO	50% μείωση επιληπτικών κρίσεων	6	485/1300	86/568	4.41 (3.76, 5.33)	1.1*10 ⁻²⁹	66.1
Derry S, 2019	Νευροπαθητικός πόνος [2004]	Pregabalin 150mg/d	PBO	Τουλάχιστον 50% μείωση έντασης του πόνου	6	131/517	87/541	11.03 (7.21, 23.44)	2.2*10 ⁻⁰⁴	29.7
Mavrenezouli I, 2013	Γενικευμένη διαταραχή άγχους [2006]	Pregabalin	PBO	Υπό όρους ανταπόκριση	8	730/1276	270/645	6.11 (4.75, 8.55)	7.1*10 ⁻¹²	0.0
Derry S, 2016	Ινομυαλγία [2007] [‡]	Pregabalin 300mg/d	PBO	Μείωση πόνου κατά 50%	4	148/686	99/689	13.8 (8.87, 31.02)	4.2*10 ⁻⁰⁴	0.0
		Pregabalin 450mg/d	PBO	Μείωση πόνου κατά 50%	5	226/937	129/937	9.66 (7.22, 14.6)	6.8*10 ⁻⁰⁹	0-0
		Pregabalin 600mg/d	PBO	Μείωση πόνου κατά 50%	3	136/564	82/558	10.62 (7.16, 20.52)	4.9*10 ⁻⁰⁵	36.15

Συντομογραφίες: ACR: American college of rheumatology scale - κλίμακα του Αμερικανικού κολέγιου ρευματολογίας, AF: atrial fibrillation - κολπική μαρμαρυγή, AS: ankylosing spondylitis - αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ASAS: assessment of spondyloarthritis international society - κλίμακα αξιολόγησης της διεθνούς κοινότητας σπονδυλοαρθρίτιδας, ASCT: autologous stem cell transplant - αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, BCG: Bacillus Calmette-Guerin, BCVA: best corrected visual acuity - καλύτερη διορθωμένη οπτική οξύτητα, CAD: coronary artery disease - στεφανιαία νόσος, CAP: community-acquired pneumonia - πνευμονία που αποκτήθηκε από την κοινότητα, CD20: B-lymphocyte antigen CD20 - αντιγόνο B-λεμφοκυττάρων CD20, Chemo: chemotherapy - χημειοθεραπεία, CV: cardiovascular - καρδιαγγειακό, DEX: dexamethasone - δεξαμεθαζόνη, DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drugs - αντιρευματικό φάρμακο τροποποιητικό της νόσου, DRSS: diabetic retinopathy severity scale score - βαθμολογία κλίμακας σοβαρότητας διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, EMA: European Medicines Agency - Ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων, ETDRS: early treatment for diabetic retinopathy study - μελέτη έγκαιρης θεραπείας για διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, FDA: United States Food & Drug Administration - οργανισμός ελέγχου τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ, IFN: interferon - ιντερφερόνη, MI: myocardial infarction - έμφραγμα του μυοκαρδίου, MTX: methotrexate - μεθοτρεξάτη, NNT: number needed to treat - αριθμός ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν, NNTH: number needed to treat for harm - επιβλαβής αριθμός ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν, PAD: peripheral artery disease - περιφερική αρτηριακή νόσος, PASI: psoriasis area and severity score - κλίμακα σοβαρότητας και έκτασης της ψωρίασης, PBO: placebo - εικονικό φάρμακο, PCV-13: pneumococcal 13-valent conjugate vaccine - συζευγμένο 13-δύναμο εμβόλιο πνευμονιόκοκκου, PE: pulmonary embolism - πνευμονική εμβολή, PGA: physician global assessment - κλίμακα ολικής αξιολόγησης από τον ιατρό, PGIC: patient global impression of change scale - κλίμακα ολικής αλλαγής της εντύπωσης του ασθενούς, RT: radiotherapy - ακτινοθεραπεία, SOC: standard of care - πρότυπο φροντίδας, TNF: tumor necrosis factor - παράγοντας νέκρωσης όγκων, VTE: venous thromboembolism - φλεβικός θρομβοεμβολισμός, ΜΣΣ: μη στατιστικά σημαντικό, ΣΑΕ: σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ΤΚΔ: τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή.

Σημειώσεις:

Κατάταξη σύμφωνα με τα έσοδα από τις πωλήσεις του 2018, ξεκινώντας από τα μεγαλύτερα.

Παρουσιάζεται μία έκβαση αποτελεσματικότητας ανά εγκεκριμένη ένδειξη, με βάση την ακόλουθη σειρά ενδιαφέροντος: θνησιμότητα > δραστηριότητα ασθένειας – ύφεση – υποτροπή > κλινικά συμπτώματα > ικανοποίηση ασθενούς.

Οι μη επισημασμένες εγγραφές αντιστοιχούν σε δεδομένα από μετα-ανάλυση ενώ εγγραφές επισημασμένες με γκριζό χρώμα αντιστοιχούν σε δεδομένα από μονήρεις ΤΚΔ.

Εγγραφές επισημασμένες με πλάγια γραφή υποδηλώνουν ότι δε βρέθηκε μετα-ανάλυση ή ΤΚΔ.

* Βάσει της πρώτης έγκρισης, είτε από τον EMA είτε από τον FDA.

[†] Τόσο η επαγωγή ύφεσης όσο και η διατήρηση συμπεριλήφθηκαν για αυτές τις συγκρίσεις.

[‡] Και οι τρεις δόσεις pregabalin διατηρήθηκαν για αυτήν την ένδειξη.

2.3.3.3 Ετερογένεια του υποκείμενου κινδύνου μεταξύ των μελετών και ετερογένεια των εκτιμήσεων επίδρασης στις μετα-αναλύσεις

Σε πάνω από τα δύο τρίτα (N = 225, 78%) των 290 συγκρίσεων που σχετίζονταν με την αποτελεσματικότητα, το ποσοστό συμβάντων στην ομάδα ελέγχου ήταν > 20%, υποδηλώνοντας ότι οι μελετώμενες εκβάσεις ήταν συχνά εμφανιζόμενες στους πληθυσμούς των ΤΚΔ. Ωστόσο, οι υποκείμενοι κίνδυνοι διέφεραν σημαντικά (με εκτιμήσεις που κυμαινόταν από σχεδόν 0% έως 100%) τόσο εντός όσο και μεταξύ των blockbuster. Αντίθετα, στην πλειονότητα των εκβάσεων για την ασφάλεια των υπό μελέτη φαρμάκων, ο υποκείμενος κίνδυνος ήταν < 20% (N = 45, 90%). Μόνο σε μία περίπτωση παρατηρήθηκε ένας υποκείμενος κίνδυνος > 40%, η οποία αφορούσε τη σύγκριση nivolumab έναντι docetaxel στην ένδειξη για μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, με μελετώμενη έκβαση το ποσοστό διακοπής του φαρμάκου, το οποίο άγγιζε το 92% (**Εικόνα B1**).

Συνολικά, ο υποκείμενος κίνδυνος μεταξύ των ΤΚΔ που περιλαμβάνονταν στην ίδια μετα-ανάλυση διέφερε σημαντικά. Για τις μισές από τις 225 μετα-αναλύσεις (N = 113, 50.2%), το συνοπτικό ποσοστό συμβάντων στην ομάδα ελέγχου παρουσίασε υψηλή ετερογένεια ($I^2 > 50\%$), ενώ σε 77 μετα-αναλύσεις (34.2%) παρουσίασε πολύ υψηλή ετερογένεια ($I^2 > 75\%$, **Εικόνα B2, Εικόνα B3**). Ο υποκείμενος κίνδυνος για τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας παρουσίαζε συχνότερα υψηλή και πολύ υψηλή ετερογένεια σε σύγκριση με τις εκβάσεις ασφάλειας ή τις εκβάσεις ΣΑΕ (υψηλή ετερογένεια: αποτελεσματικότητα 55.6%, ασφάλεια 40.6%, ΣΑΕ 34.4%, $P = 0.038$ και πολύ υψηλή ετερογένεια: αποτελεσματικότητα 39.1%, ασφάλεια 18.9%, 28.1 % ΣΑΕ, $P = 0.049$). Σχετικά με τα επιμέρους φάρμακα, το aflibercept είχε το χαμηλότερο ποσοστό μετα-αναλύσεων με υψηλή ετερογένεια στο ποσοστό συμβάντων της ομάδας ελέγχου (N = 4/14, 28.6%) με το rituximab να παρουσιάζει το υψηλότερο ποσοστό (N

= 9/10, 90%). Όσον αφορά τις 63 μετα-αναλύσεις για τις κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας, η πλειοψηφία (N = 37, 58.7%) παρουσίασε υψηλή ετερογένεια στο ποσοστό συμβάντων στην ομάδα ελέγχου. Δεν υπήρχε εμφανής συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του ποσοστού συμβάντων και της ετερογένειάς του, ενώ κανένα από τα 15 φάρμακα δεν παρουσίασε ένα σαφές μοτίβο σχετικά με την ετερογένεια του ποσοστού εκβάσεων μεταξύ των εκβάσεων που μελετήθηκαν (**Εικόνα B4**).

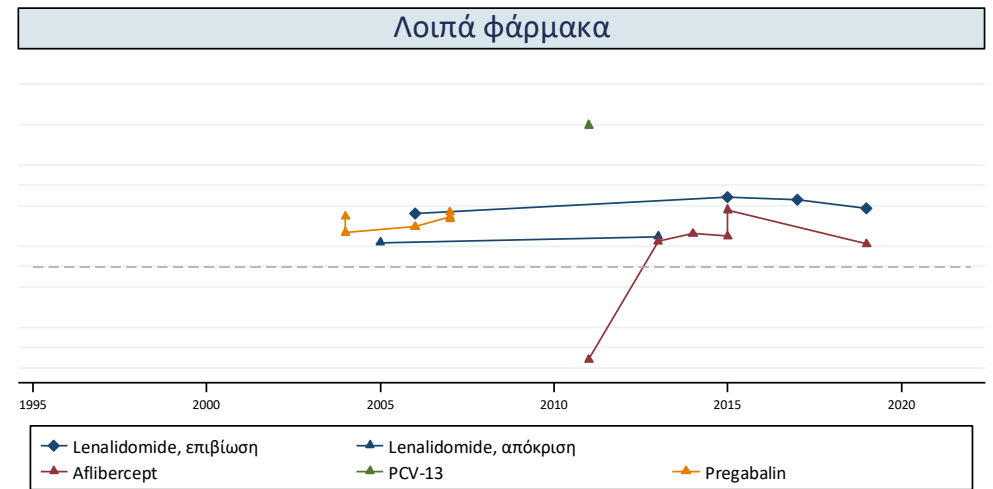
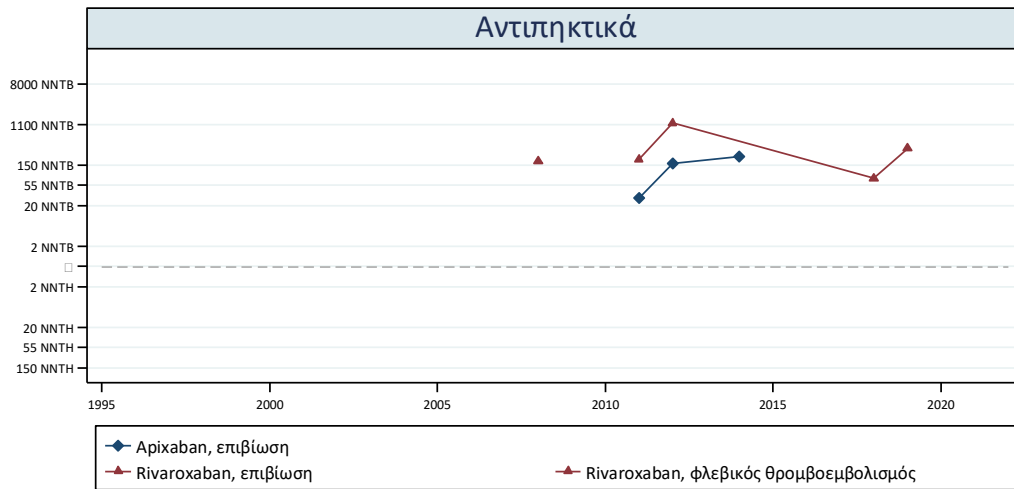
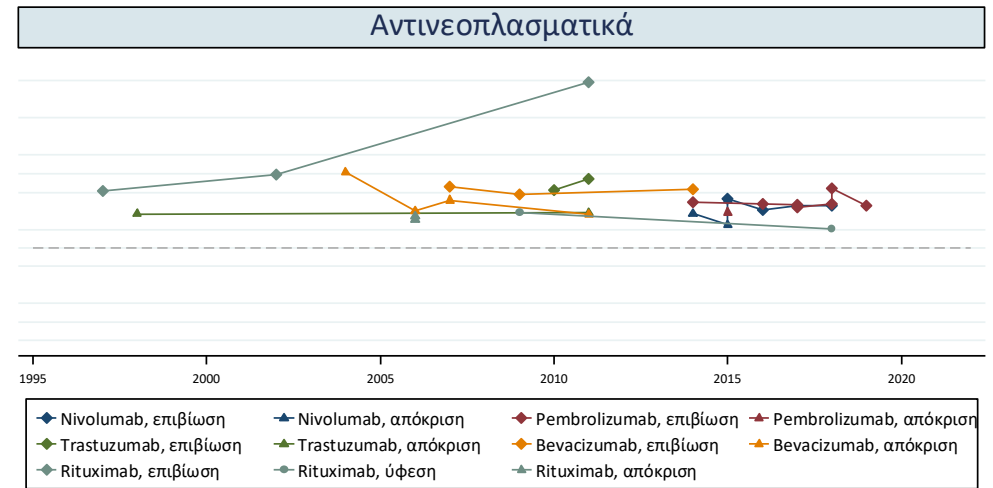
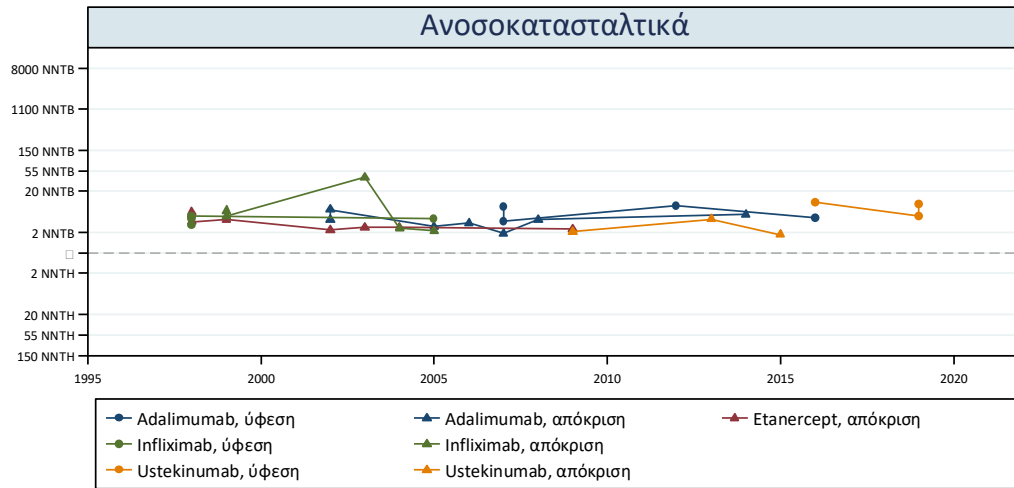
Όσον αφορά τις συνοπτικές εκτιμήσεις, η πλειονότητα των συγκρίσεων παρουσίασε χαμηλή ετερογένεια με 156 μετα-αναλύσεις (66%) να δίνουν μία τιμή $I^2 < 50\%$. Συγκεκριμένα, η διάμεση τιμή του μέτρου I^2 από όλες τις συγκρίσεις ήταν 19% και κυμαινόταν από 0% έως και 99%. Όσον αφορά τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας, οι συνοπτικές εκτιμήσεις ήταν εξαιρετικά ετερογενείς με 64 (41%) μετα-αναλύσεις να δίνουν μία τιμή $I^2 > 75\%$. Η διάμεση τιμή ετερογένειας με βάση το I^2 για τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας ήταν 37%. Η ετερογένεια των εκτιμήσεων για τις εκβάσεις ασφάλειας και τις ΣΑΕ ήταν γενικά πολύ χαμηλότερη με διάμεσο τιμή $I^2 = 0\%$, ενώ μόνο 7 (19%) εκβάσεις ασφάλειας και 5 (16%) ΣΑΕ παρουσίασαν υψηλή ετερογένεια ($I^2 > 50\%$). Παρατηρήθηκε μία ασθενής γραμμική συσχέτιση μεταξύ της εκτίμησης ετερογένειας του υποκείμενου κινδύνου και της ετερογένειας των εκτιμήσεων επίδρασης (Pearson's r 0.34, **Εικόνα B2**). Επιπλέον, με βάση μία απλή λογιστική παλινδρόμηση, ένας συνοπτικός υποκείμενος κίνδυνος με $I^2_{\Delta\Delta\kappa} > 50\%$ αύξανε την πιθανότητα παρατήρησης ενός NNT με υψηλή ετερογένεια ($I^2_{\text{μέτρου εκτίμησης}} > 50\%$, λόγος αναλογιών - odds ratio = 5.5, 95% ΔΕ, 2.94 έως 10.29). Αντίστοιχα, ένας συνοπτικός υποκείμενος κίνδυνος με $I^2 > 75\%$ αύξανε την πιθανότητα παρατήρησης μίας συνοπτικής εκτίμησης για έναν NTT με πολύ υψηλή ετερογένεια, με εκτιμώμενο λόγο αναλογιών = 3.96 (95% ΔΕ, 1.91 έως 8.25).

2.3.3.4 Αριθμός ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν

Οι περισσότερες ($N = 218$, 75%) από τις 290 εκβάσεις αποτελεσματικότητας παρουσίασαν μία στατιστικά σημαντική εκτίμηση για τους NNT (**Πίνακας 4, Πίνακας B2**). Από αυτές, 208 (95.4%) εννοούσαν το blockbuster με ένα διάμεσο NNTB = 7.2 (με εύρος 1.55 έως 1690.45). Για 10 συγκρίσεις αποτελεσματικότητας, το blockbuster ήταν στατιστικά σημαντικά πιο επιβλαβές από το SOC με τους NNTH για αυτές τις συγκρίσεις να κυμαίνονται από 4.35 έως 13.82. Καμία από αυτές τις 10 συγκρίσεις δεν αφορούσε κάποια κύρια έκβαση. Αυτές οι 10 συγκρίσεις αφορούσαν 4 blockbusters (adalimumab, lenalidomide, nivolumab, pembrolizumab). Όλα τα φάρμακα εκτός από το ustekinumab παρουσίασαν τουλάχιστον μία μη στατιστικά σημαντική εκτίμηση του NNT στις εκβάσεις αποτελεσματικότητας. Δεν παρατηρήθηκε κάποιο ξεκάθαρο μοτίβο ως προς το ποιες εκβάσεις παρουσίαζαν συστηματικά μη σημαντικές συσχετίσεις. Επιπλέον, στην πλειονότητα των μη στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων σχετικά με την αποτελεσματικότητα ($N = 58$, 81%), ο σημειακός εκτιμητής υποδήλωνε ένα ωφέλιμο NNT (υπέρ των blockbusters). Η ομάδα των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων είχε τον μικρότερο αριθμό μη στατιστικά σημαντικών συγκρίσεων ($N = 9/87$, 10.3%). Το ένα τέταρτο των συγκρίσεων ($N = 22/66$, 25%) από την ομάδα αντινεοπλασματικών φαρμάκων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, ενώ περισσότερες από τις μισές συγκρίσεις ($N = 24/43$, 55.8%) των αντιπηκτικών φαρμάκων παρουσίασαν μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Σε αυτή την περίπτωση, όπως και στην προηγούμενη, δεν παρατηρήθηκε κάποιο ξεκάθαρο μοτίβο ή σημαντική μεταβλητότητα όσον αφορά τα μη σημαντικά αποτελέσματα σχετικά με τα φάρμακα που ανήκαν σε καθεμία από τις προαναφερθείσες ομάδες. Για τα υπόλοιπα blockbusters, ο αριθμός των μη στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων ήταν: 40% ($N = 4/10$) για το εμβόλιο PCV-13, 31.6% ($N = 6/19$) για τη lenalidomide και το aflibercept

και 4% ($N = 1/24$) για το pregabalin. Είκοσι επτά (54%) από τις 50 συγκρίσεις ασφάλειας ήταν στατιστικά σημαντικές, με τις μισές να ευνοούν το blockbuster και τις υπόλοιπες να ευνοούν το SOC. Η πλειονότητα των εκβάσεων ασφάλειας για τις οποίες τα φάρμακα παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά χειρότερα αποτελέσματα από το SOC αφορούσαν εκβάσεις όπως διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Τέλος, 18 (33%) από τις 55 συγκρίσεις για ΣΑΕ ήταν στατιστικά σημαντικές, με τις περισσότερες ($N = 13$, 72%) να δείχνουν ένα όφελος για τα φάρμακα σε σύγκριση με το SOC με NNTB που κυμαινόταν από 2.43 έως 36.65 (**Πίνακας Β2**).

Εστιάζοντας στις 95 προκαθορισμένες ως κύριες εκβάσεις αποτελεσματικότητας, 80 από τις 95 (84%) συγκρίσεις ήταν στατιστικά σημαντικές (**Πίνακας 5**). Συνολικά 60 συγκρίσεις (63%) παρουσίασαν $NNTB < 10$ και 75 συγκρίσεις (79%) είχαν ένα $NNTB < 50$. Δεκαπέντε συγκρίσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (16%). Αυτό το υψηλό ποσοστό μη στατιστικά σημαντικών ενδείξεων μπορεί να αποδοθεί σε διαφορές μεταξύ της βιβλιογραφίας και της παρούσας μελέτης ως προς τον ορισμό των κύριων εκβάσεων για συγκεκριμένες ενδείξεις. Για παράδειγμα, στην πρωτογενή μελέτη, η κύρια έκβαση για τη lenalidomide σε άτομα με θυλακιώδες λέμφωμα/ λέμφωμα οριακής ζώνης τα οποία είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία ήταν η επιβίωση χωρίς επιδείνωση της ασθένειας, ενώ αντίθετα, στην παρούσα εργασία, ως κύρια έκβαση είχε οριστεί η ολική επιβίωση. Κατά την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των blockbusters σχετικά με την εξέλιξη των NNT στο χρόνο βάσει της κύριας έκβασης των μεταγενέστερων ενδείξεων, δεν παρατηρήθηκε κάποια εμφανής τάση ή κάποιο μοτίβο απόκλισης σε σύγκριση με τους NNT από τις αρχικές ενδείξεις (**Εικόνα 8**).



Εικόνα 8: Χρονικές τάσεις του αριθμού των ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν (number needed to treat - NNT) για τα 15 κορυφαία σε πωλήσεις φάρμακα του έτους 2018.

2.3.3.5 Αξιολόγηση των **blockbusters** με βάση τη φαρμακοθεραπευτική τους ομάδα

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα αντιπροσώπευαν την ομάδα με τις περισσότερες συγκρίσεις που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία (N = 118, 29.9%), ακολουθούμενα από την ομάδα των αντινεοπλασματικών παραγόντων (N = 111, 28.1%) και τα αντιπηκτικά (N = 66, 16.7%). Για τα υπόλοιπα 4 φάρμακα που δεν κατηγοριοποιήθηκαν σε κάποια από τις προαναφερθείσες ομάδες, ο αριθμός των συγκρίσεων που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία ήταν 21 συγκρίσεις για τη lenalidomide, 11 συγκρίσεις για το εμβόλιο PCV-13, 29 συγκρίσεις για το aflibercept και 39 συγκρίσεις για τη pregabalin (**Πίνακας 5, Πίνακας B2**).

2.3.3.5.1 Ανοσοκατασταλτικά (*adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab*)

Η ομάδα των ανοσοκατασταλτικών εκπροσωπήθηκε από τα adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab και υποστηρίχθηκε από συνολικά 118 συγκρίσεις. Αυτές αφορούσαν 87 εκβάσεις αποτελεσματικότητας, 12 εκβάσεις ασφάλειας και 19 ΣΑΕ. Εβδομήντα οκτώ (89.7%) από τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας παρουσίασαν ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα με όλες εκτός από μία να είναι υπέρ του ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου. Η μόνη έκβαση που ήταν υπέρ του εικονικού φαρμάκου αφορούσε το ποσοστό απόκρισης στο ερωτηματολόγιο φλεγμονώδους νόσου του εντέρου στη σύγκριση adalimumab έναντι εικονικού φαρμάκου σε άτομα με ελκώδη κολίτιδα με έκβαση. Από τις 12 συγκρίσεις στις εκβάσεις ασφάλειας, μόνο 2 παρουσίασαν ένα σημαντικό αποτέλεσμα: το adalimumab σε σύγκριση με το SOC και ο συνδυασμός etanercept + methotrexate σε σύγκριση με μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη τα οποία είχαν αυξημένη απόσυρση ασθενών από τη θεραπεία, σε

ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που δεν έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Για την πλειονότητα των ΣΑΕ των ανοσοκατασταλτικών δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με ένα εικονικό φάρμακο ή με το SOC.

2.3.3.5.2 Αντινεοπλασματικά (*bevacizumab, nivolumab, pembrolizumab, rituximab, trastuzumab*)

Όσον αφορά την ομάδα αντινεοπλασματικών παραγόντων που αποτελείται από τα φάρμακα *bevacizumab, nivolumab, pembrolizumab, rituximab* και *trastuzumab*, 88 από τις συνολικά 111 συγκρίσεις αφορούσαν εκβάσεις αποτελεσματικότητας, 19 αφορούσαν ΣΑΕ και μόνο 4 αφορούσαν εκβάσεις ασφάλειας. Εξήντα έξι (75%) των εκβάσεων αποτελεσματικότητας παρουσίασαν ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, με 59 να είναι υπέρ των αντινεοπλασματικών παραγόντων, ενώ σε 7 συγκρίσεις η παρέμβαση ήταν χειρότερη από το SOC. Οι συγκρίσεις αυτές αφορούσαν σταθερή ή/και προοδευτική νόσο μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, καρκινώματος των νεφρικών κυττάρων και καρκινώματος του ουροθηλίου. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες υπερίσχυαν του SOC για τις εκβάσεις πλήρους και μερικής απόκρισης στη θεραπεία. Σε 3 από τις 4 συγκρίσεις ασφάλειας, οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες είχαν στατιστικά σημαντικά καλύτερη απόδοση από το SOC, ενώ για τις ΣΑΕ τα στοιχεία ήταν ανάμεικτα αλλά κυρίως υπέρ των αντινεοπλασματικών παραγόντων.

2.3.3.5.3 Αντιπηκτικά (*apixaban, rivaroxaban*)

Εξήντα έξι συγκρίσεις αφορούσαν τα αντιπηκτικά *apixaban* και *rivaroxaban*. Από αυτές, 43 αφορούσαν εκβάσεις αποτελεσματικότητας, 21 εκβάσεις ασφάλειας και 2

ΣΑΕ. Δεκαεννέα (44.2%) από τις 43 συγκρίσεις αποτελεσματικότητας ήταν στατιστικά σημαντικές, ευνοώντας τα αντιπηκτικά έναντι του SOC. Όσον αφορά την ασφάλεια, από τις 12 στατιστικά σημαντικές συγκρίσεις, οι 8 ευνοούσαν τα αντιπηκτικά, ενώ σε 4 το SOC υπερείχε. Οι συγκρίσεις αυτές αφορούσαν το rivaroxaban έναντι enoxaparin, και το συνδυασμό rivaroxaban + ασπιρίνη έναντι ασπιρίνης με εκβάσεις τη σοβαρή και την ήπια αιμορραγία και το rivaroxaban έναντι εικονικού φαρμάκου με έκβαση τη μη μείζονα αιμορραγία. Τα δεδομένα για ΣΑΕ προέρχονταν από 2 συγκρίσεις που δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ή το SOC.

2.3.3.5.4 Λοιπά φάρμακα (*lenalidomide, aflibercept, PCV-13, pregabalin*)

Για τη lenalidomide, η οποία χρησιμοποιείται σε αιματολογικές ενδείξεις, εντοπίστηκαν 21 συγκρίσεις, με 19 από αυτές να αφορούν εκβάσεις αποτελεσματικότητας, 2 ΣΑΕ και καμία να μην αφορά εκβάσεις ασφάλειας. Δεκατρείς (68.4%) από τις 19 συγκρίσεις αποτελεσματικότητας ήταν στατιστικά σημαντικές με 11 να ευνοούν τη lenalidomide σε σύγκριση με το SOC. Οι μόνες περιπτώσεις όπου η lenalidomide έδειξε να έχει χειρότερα αποτελέσματα σε σύγκριση με το SOC αφορούσε σταθερή νόσο σε ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα και τον συνδυασμό lenalidomide + rituximab σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με rituximab σε ασθενείς με θυλακιώδες λέμφωμα. Ωστόσο, και στις δύο περιπτώσεις το blockbuster είχε καλύτερη απόδοση όσον αφορά τη μερική και πλήρη απόκριση. Τα δεδομένα για ΣΑΕ προέρχονταν από 2 συγκρίσεις που δεν έδειξαν σημαντική διαφορά της lenalidomide σε σύγκριση με το SOC για ασθενείς με λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα, αν και ο συνδυασμός lenalidomide + rituximab είχε υψηλότερες ΣΑΕ σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με rituximab σε ασθενείς με θυλακιώδες λέμφωμα.

Για το aflibercept που χρησιμοποιείται στην οφθαλμολογία, από τις 29 συγκρίσεις που συμπεριλήφθηκαν, 19 αφορούσαν εκβάσεις αποτελεσματικότητας, 4 εκβάσεις ασφάλειας και 6 ΣΑΕ. Δεκατρείς (68.4%) από τις 19 συγκρίσεις αποτελεσματικότητας ευνοούσαν το aflibercept έναντι του SOC. Σε 2 από τα 4 στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στις εκβάσεις ασφάλειας, το aflibercept είχε καλύτερη απόδοση από το SOC. Τα δεδομένα για τις ΣΑΕ παρουσίασαν μικτά αποτελέσματα (καμία διαφορά ή μικρές διαφορές υπέρ του aflibercept έναντι μίας ενεργής θεραπείας στην ομάδα ελέγχου, αλλά αυξημένος αριθμός ΣΑΕ για το aflibercept όταν η σύγκριση αφορούσε εικονικά φάρμακα στην ομάδα ελέγχου).

Για το εμβόλιο (PCV-13), 10 από τις 11 συνολικές συγκρίσεις επικεντρώνονταν στην αποτελεσματικότητα και 1 σε ΣΑΕ. Έξι (60%) από τις 10 συγκρίσεις που αφορούσαν εκβάσεις αποτελεσματικότητας έδειξαν ανωτερότητα του εμβολίου έναντι του SOC. Τα δεδομένα για τις ΣΑΕ δεν έδειξαν κάποια διαφορά σε σύγκριση με το SOC.

Όσον αφορά το pregabalin που χρησιμοποιείται στη νευρολογία, εντοπίστηκαν 39 συγκρίσεις, με 24 να επικεντρώνονται στην αποτελεσματικότητα, 9 στην ασφάλεια και 6 ΣΑΕ. Η πλειονότητα των εκβάσεων αποτελεσματικότητας ευνοούσε το pregabalin έναντι εικονικού φαρμάκου ή του SOC. Παρά το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκαν διαφορές για τις ΣΑΕ, όσον αφορά στην ασφάλεια, το pregabalin παρουσίασε αυξημένα ποσοστά απόσυρσης ασθενών από τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με ένα εικονικό φάρμακο ή με το SOC.

2.3.3.6 Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών και του κινδύνου για μεροληψία

Η ποιότητα των μετα-αναλύσεων που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται στον **Πίνακα Β3** και η αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας για τις ΤΚΔ παρουσιάζεται στον **Πίνακα Β4**. Η μέση βαθμολογία με βάση το εργαλείο AMSTAR για τις μετα-αναλύσεις που συμπεριλήφθηκαν ήταν 6, με εύρος 3 έως 11. Η πλειονότητα των μετα-αναλύσεων (31 από τις 49, 63.3%) είχε μέτρια μεθοδολογική ποιότητα βάσει μίας βαθμολογίας AMSTAR 4 έως 7, μόνο μία είχε χαμηλή ποιότητα με βαθμολογία AMSTAR < 4 και 17 ήταν υψηλής ποιότητας με βαθμολογία AMSTAR > 8. Όσον αφορά στον κίνδυνο μεροληψίας για τις 31 ΤΚΔ που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία με βάση το εργαλείο ROB, στη διαδικασία τυχαιοποίησης, περίπου το ήμισυ (N = 15, 48%) εμφάνισε χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας ενώ για τις υπόλοιπες ΤΚΔ ο κίνδυνος μεροληψίας ήταν ασαφής. Όσον αφορά στην απόκρυψη κατανομής, μόνο 6 ΤΚΔ (26%) είχαν χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας. Δέκα ΤΚΔ (32%) είχαν χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας σε σχέση με την τυφλοποίηση. Σε ελλιπή δεδομένα για τα αποτελέσματα, 13 δοκιμές (42%) είχαν χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας. Σχετικά με την επιλεκτική αναφορά, οι περισσότερες ΤΚΔ (N = 26, 84%) είχαν ασαφή και μόνο 5 (16%) είχαν χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας. Τέλος, σε σχέση με άλλες πηγές μεροληψίας, 20 ΤΚΔ (65%) είχαν χαμηλό κίνδυνο μεροληψίας.

2.3.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία έγινε αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των 15 κορυφαίων σε πωλήσεις φαρμάκων με βάση τις 108 εγκεκριμένες ενδείξεις τους, χρησιμοποιώντας ως μέτρα εκτίμησης τους NNTB και NNTH τα οποία έχουν άμεση αιτιώδη ερμηνεία στην κλινική πράξη. Τα συσσωρευμένα επιδημιολογικά

τεκμήρια αποτελούνταν από πολλαπλές εκβάσεις ανά ένδειξη, οδηγώντας σε ένα σύνολο 395 συγκρίσεων. Παρά την πληθώρα κλινικών συγκρίσεων, ο όγκος των δημοσιευμένων επιδημιολογικών τεκμηρίων ήταν περιορισμένος. Για το 13% των εγκεκριμένων ενδείξεων, δε βρέθηκε κάποια μετα-ανάλυση ή ΤΚΔ. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί μερικώς λόγω του ότι οι ενδείξεις για τις οποίες δεν υπήρχαν επιδημιολογικά στοιχεία από ΤΚΔ ή μετα-αναλύσεις είχαν λάβει έγκριση σχετικά πρόσφατα ή / και είχαν λάβει ταχεία έγκριση. Από τις υπόλοιπες ενδείξεις με διαθέσιμα στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες, μόνο το 57% συμπεριλάμβανε πολλαπλές ΤΚΔ και είχε υποστηριχθεί βιβλιογραφικά από μία σύνθεση πληροφορίας μέσω μετα-ανάλυσης. Επιπλέον, στις συγκρίσεις που υποστηρίζονταν από μετα-ανάλυση, υπήρχαν ενδείξεις ετερογένειας τόσο ως προς τους υποκείμενους κινδύνους των περιλαμβανόμενων ΤΚΔ όσο και ως προς τα μέτρα των συνοπτικών εκτιμήσεων.

Όσον αφορά την αξιολόγηση της βάσης τεκμηρίων των φαρμάκων με τις μεγαλύτερες πωλήσεις, μέσω της παρούσας εργασίας αναδύονται 2 διαφορετικά πρότυπα ως προς το προφίλ τους, εστιάζοντας είτε στην αποτελεσματικότητα είτε στην ασφάλεια και την ευκολία χρήσης. Για τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας, οι παρατηρούμενοι NNTB ήταν εντυπωσιακά μικροί (< 5) για τις περισσότερες ενδείξεις των blockbusters για τις οποίες υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία. Για τις εκβάσεις ασφάλειας, δεν παρατηρήθηκαν πολλές στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με το εκάστοτε πρότυπο φροντίδας, ενώ για εκείνες τις εκβάσεις που παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, τόσο οι NNTB όσο και οι NNTH ήταν σχετικά μεγάλοι. Τέλος, όσον αφορά τις ΣΑΕ, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στους NNT μεταξύ των blockbusters και του εκάστοτε προτύπου φροντίδας.

Τα ευρήματα που παρουσιάστηκαν στην παρούσα εργασία συμφωνούν με τα αντίστοιχα της ήδη δημοσιευμένης βιβλιογραφίας για τα μεμονωμένα blockbusters.

Όσον αφορά την ομάδα των blockbusters που ανήκουν στο πρώτο προφίλ δράσης, το οποίο στοχεύει στην αποτελεσματικότητα, παρατηρήθηκαν εντυπωσιακοί NNTB, σχεδόν πάντοτε μικρότεροι από 5, για τις ενδείξεις ψωριασική αρθρίτιδα (183), ψωρίαση (184, 185), αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (122), αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (186), ρευματοειδής αρθρίτιδα (187, 188), ελκώδης κολίτιδα (189) και λέμφωμα (190). Τα φάρμακα αυτά αφενός σημείωσαν ένα τεράστιο βήμα προόδου για τη θεραπεία ασθενειών όπου προηγουμένως το εκάστοτε καθιερωμένο πρότυπο φροντίδας αδυνατούσε να διαχειριστεί πλήρως τις νόσους αυτές και αφετέρου βοήθησαν τόσο τους ασθενείς όσο και τους ιατρούς να καλύψουν διάφορες ανεκπλήρωτες ιατρικές ανάγκες. Για την ομάδα φαρμάκων που ανέδειξαν πρωτίστως ένα προφίλ ασφάλειας και ευκολίας στη χρήση, οι εκτιμώμενοι NNT ήταν συνήθως ετερογενείς, αλλά γενικά μεγαλύτεροι σε σχέση με εκείνους των φαρμάκων με ισχυρό προφίλ αποτελεσματικότητας και σχεδόν πάντα > 50 (191-193). Ωστόσο, ήταν εμφανής σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων η απουσία σκληρών κλινικών εκβάσεων, όπως η θνησιμότητα, και σε πολλές περιπτώσεις η έλλειψη άμεσων συγκρίσεων με κάποιο καθιερωμένο πρότυπο φροντίδας. Αντιθέτως, στην ομάδα αυτή συχνά αξιολογούνταν πολύπλοκες θεραπευτικές παρεμβάσεις με συνδυασμούς πολλαπλών φαρμάκων συμπεριλαμβανομένου του blockbuster ή αξιολογούνταν συγκρίσεις των blockbuster έναντι θεραπειών περιορισμένης αποτελεσματικότητας. Τέτοιοι περιορισμοί μπορεί να είναι αναμενόμενοι για άλλους θεραπευτικούς παράγοντες, αλλά δεν μπορούν να δικαιολογηθούν εύκολα στην περίπτωση ενός blockbuster. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι μόνο οι μισές περίπου από τις συγκρίσεις αντιστοιχούσαν σε άμεσες συγκρίσεις έναντι κάποιας ενεργής θεραπείας και όχι έναντι ενός εικονικού φαρμάκου καθώς και μία γενική έλλειψη ΤΚΔ-ορόσημων (194). Μεγάλες κλινικές δοκιμές (ΤΚΔ με περισσότερες από 10000 συμμετέχοντες ανά σκέλος παρέμβασης) ήταν σπάνιες και

γενικά το διάστημα παρακολούθησης των συμμετεχόντων στις μελέτες ήταν μικρό. Η διεξαγωγή μεγάλων ΤΚΔ είναι δύσκολη και δαπανηρή, με το κόστος μίας δοκιμής με 20000 τυχαιοποιημένους συμμετέχοντες και με παρακολούθηση 4 ετών να εκτιμάται σε 420 εκατομμύρια δολάρια. Ωστόσο, το ποσό αυτό αντιπροσωπεύει μόνο 3 μήνες πωλήσεων ενός blockbuster με ετήσια έσοδα 2 δισεκατομμυρίων δολαρίων (79, 195, 196). Τα ευρήματα της παρούσας εργασίας προέρχονταν κυρίως από μετα-αναλύσεις χαμηλής και μέτριας μεθοδολογικής ποιότητας με βάση τη βαθμολογία από το εργαλείο AMSTAR), ενώ όσον αφορά στις ΤΚΔ, η πλειονότητά τους είχε χαμηλό ή ασαφή κίνδυνο μεροληψίας βάσει του εργαλείου ROB.

Παρατηρήθηκαν συχνά υψηλές τιμές ετερογένειας τόσο στις εκτιμήσεις του υποκείμενου κινδύνου όσο και στις εκτιμήσεις των μέτρων αποτελεσματικότητας. Η ετερογένεια του υποκείμενου κινδύνου υποδεικνύει πως οι πληθυσμοί των ΤΚΔ που συμπεριλαμβάνονταν στις μετα-αναλύσεις ενδεχομένως να μην ήταν συγκρίσιμοι (197, 198) λόγω πολλαπλών παραγόντων, όπως η σοβαρότητα, η δραστηριότητα ή οι υπότυποι της νόσου καθώς και λόγω διαφορών στα εγγενή χαρακτηριστικά του εκάστοτε πληθυσμού όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, προηγούμενη έκθεση ή ανταπόκριση σε φάρμακα που σχετίζονται με την ασθένεια. Η επίδραση που έχει η σύνθεση μελετών με διαφορετικούς υποκείμενους κινδύνους στην ετερογένεια της συνοπτικής εκτίμησης έχει αναγνωριστεί στη βιβλιογραφία (199-201). Στην παρούσα εργασία η ετερογένεια στους υποκείμενους κινδύνους μπορούσε να προβλέψει την ετερογένεια στις συνοπτικές εκτιμήσεις επίδρασης. Ανεξάρτητα από τις υποκείμενες αιτίες, η παρουσία ετερογενών εκτιμήσεων σε συνδυασμό με την ετερογένεια στον υποκείμενο κίνδυνο μπορεί να περιορίσει τη μεταφραστική αξία των αποτελεσμάτων της μελέτης όταν αυτά εκφράζονται ως NNT. Λόγω δυνητικών διαφορών μεταξύ των πληθυσμών των ΤΚΔ, η υπόθεση του μοντέλου μετα-ανάλυσης σταθερής επίδρασης

δε μοιάζει ρεαλιστική. Επίσης, υπό την υπόθεση ενός μοντέλου σταθερών επιδράσεων, οποιαδήποτε αιτιώδης συμπερασματολογία μπορεί να είναι έγκυρη μόνο υπό την υπόθεση ενός πληθυσμού-στόχου, ο οποίος είναι ίσος με τη ένωση των πληθυσμών των επιμέρους ΤΚΔ (202), το οποίο με τη σειρά του υπονοεί πως οι εκτιμήσεις θα είναι πιθανώς μεροληπτικές όταν πρόκειται να εφαρμοστούν σε επιμέρους πληθυσμούς. Παρά το μειονέκτημα αυτό, δεδομένου το ότι οι κλινικές αποφάσεις συχνά βασίζονται σε μία και μόνο συνοπτική εκτίμηση, η παρουσία χαμηλών τιμών NNTB στη λίστα των blockbusters είναι καθησυχαστική.

Το στάδιο αυτό της διδακτορικής διατριβής έχει μερικούς περιορισμούς που πρέπει να αναγνωριστούν. Αρχικά, αξιολογήθηκαν μόνο διχότομες εκβάσεις καθώς η αξιολόγηση συνεχών εκβάσεων θα συνεπαγόταν τη μετατροπή τους σε διχότομες εκβάσεις ώστε οι NNT να μπορούν να υπολογιστούν και επομένως στη χρήση δυνητικά αυθαίρετων σημείων αποκοπής (cutoff points) για τον υπολογισμό. Επίσης οι NNT δεν μπορούν να λάβουν σωστά υπόψη τη χρονική στιγμή του συμβάντος, αγνώντας τυχόν αποτελέσματα από αναλύσεις επιβίωσης και τις πολύτιμες πληροφορίες που αυτές παρέχουν, ειδικά όταν οι στιγμιαίοι λόγοι κινδύνου δεν είναι σταθεροί στο χρόνο (203, 204). Η χρήση του ποσοστού συμβάντων στο σκέλος ελέγχου ως προσέγγιση του υποκείμενου κινδύνου του πληθυσμού μπορεί επίσης να εισάγει μεροληψία (201, 205, 206). Ωστόσο, αφενός η έλλειψη ατομικών δεδομένων από τους ασθενείς και αφετέρου ο χαμηλός αριθμός ΤΚΔ στις μετα-αναλύσεις, ουσιαστικά καθιστούσαν απαγορευτική την όποια αξιολόγηση του φαινομένου. Επιπλέον, οι ΤΚΔ σχεδιάζονται γύρω από ένα συγκεκριμένο μέτρο εκτίμησης το οποίο μπορεί να μην είναι το NNT. Η επιλογή ενός διαφορετικού μέτρου σχέσης, μπορεί αφενός να επηρεαστεί α) την ισχύ της κάθε μελέτης να παρατηρήσει μια σχέση και β) όπως έχει αναφερθεί ήδη, τον βαθμό ετερογένειας του εκτιμητή. Επομένως, οι εκτιμήσεις με βάση το NNT είναι πιθανό να

είναι πιο συντηρητικές σε σύγκριση με το αν περιγράφονταν βάσει ενός σχετικού μέτρου σχέσης. Τέλος, η παρουσία ενεργών θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων μη-blockbusters φαρμάκων, και όχι εικονικής θεραπείας στις ομάδες ελέγχου, θα είχε παρείχε τη δυνατότητα για περαιτέρω ποσοτικές αξιολογήσεις των χαρακτηριστικών των blockbusters. Ωστόσο, ο μικρός αριθμός των αξιολογούμενων blockbusters (N = 15) δυσχεραίνει την εξαγωγή έγκυρων συμπερασμάτων.

Όταν ένα φαρμακευτικό σκεύασμα είναι κορυφαίο σε πωλήσεις, μπορεί να τροφοδοτήσει τη φαρμακευτική εταιρεία που το παράγει για πολλά χρόνια, ειδικά κατά την περίοδο που καλύπτεται από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, το οποίο εξασφαλίζει αποκλειστικότητα στην αγορά. Η αποκλειστικότητα διάθεσης ποικίλλει μεταξύ των κορυφαίων σε πωλήσεις συνταγογραφούμενων φαρμάκων και εξαρτάται από τη θεραπευτική περιοχή, από τον τύπο της αξιολόγησης από ρυθμιστικούς οργανισμούς (π.χ. προτεραιότητα έναντι ενός τυπικού φαρμάκου) και τη μοριακή οντότητα (παράγοντες πρώτης τάξης έναντι πρόσθετων), ωστόσο, συνήθως ξεπερνά τα δέκα έτη (διάμεση τιμή ΗΠΑ 12.5 ετών) (207-209). Επιπλέον, μεταξύ των ετών 2011 και 2014, οι κατασκευαστές φαρμάκων στις ΗΠΑ επέβαλαν μεγάλες αυξήσεις στην τιμή των φαρμάκων, οι οποίες ξεπερνούσαν το 100% τις αρχικής τιμής τεσσάρων από τα 10 κορυφαία σε πωλήσεις φάρμακα και το 50% της αρχικής τιμής για τα υπόλοιπα 6 (210), γεγονός που επέφερε ακόμη περισσότερα έσοδα στις εταιρίες.

Τα χαρακτηριστικά που οδηγούν ένα φάρμακο στο να γίνει blockbuster δεν είναι πάντα ξεκάθαρα. Τα υποψήφια φαρμακευτικά σκευάσματα θα πρέπει να στοχεύουν σε βιολογικά μονοπάτια και όχι σε συγκεκριμένες ασθένειες ώστε να μπορούν να χορηγηθούν σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών και ενδείξεις. Όπως ανέδειξε η παρούσα εργασία, ο διάμεσος αριθμός εγκεκριμένων ενδείξεων ήταν 7 ανά φάρμακο. Ιδανικά, οι ενδείξεις πρέπει να αφορούν χρόνιες ασθένειες καθώς οι οξείες

καταστάσεις ή οι σπάνιες παροξύνσεις περιορίζουν τη διάρκεια ζωής του φαρμάκου. Το φάρμακο θα πρέπει να ενδείκνυται για χρήση σε πολλαπλές ηλικιακές ομάδες ώστε να μεγιστοποιείται η κάλυψη ενός πληθυσμού στόχου. Ακόμη, τα υποψήφια για blockbusters φάρμακα θα πρέπει να είναι τουλάχιστον εξίσου ασφαλή με το υπάρχον πρότυπο φροντίδας. Ένα επίσης σημαντικό εύρημα είναι το γεγονός ότι τα φάρμακα δύναται να κατακτήσουν μία θέση στη λίστα των φαρμάκων με τις κορυφαίες πωλήσεις εάν είναι πολύ πιο βολικά και εύκολα στη χρήση ή τη χορήγησή τους σε σύγκριση με το πρότυπο φροντίδας, ακόμη και αν δεν είναι ξεκάθαρα πιο αποτελεσματικά από το πρότυπο φροντίδας, όπως φάνηκε από την περίπτωση των αντιπηκτικών.

Συνοψίζοντας, στο στάδιο αυτό της διδακτορικής διατριβής αξιολογήθηκαν τα πιο πρόσφατα επιδημιολογικά τεκμήρια από τη βιβλιογραφία των κορυφαίων 15 blockbusters που προέρχονται τόσο από μετα-αναλύσεις όσο και από ΤΚΔ και εστίασε στην μελέτη και αξιολόγηση συνολικά 89 εγκεκριμένων ενδείξεων από τον FDA και τον EMA, ενσωματώνοντας στοιχεία από συνολικά 80 δημοσιεύσεις και σχεδόν 400 διαφορετικές συγκρίσεις. Τα blockbusters είτε παρουσίασαν μικρούς NNTB για τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας, είτε φάνηκε να είναι γενικά μη κατώτερα έναντι του εκάστοτε καθιερωμένου προτύπου φροντίδας σχετικά με εκβάσεις ασφάλειας, να είναι ανεκτά στους ασθενείς και συνήθως να στερούνται σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αντιθέτως, η υψηλή ετερογένεια των πληθυσμών που μελετήθηκαν, η μέτρια ποιότητα των επιδημιολογικών τεκμηρίων στη βιβλιογραφία, η συχνή έλλειψη άμεσων συγκρίσεων με ένα ενεργό παράγοντα και η έλλειψη ΤΚΔ-ορόσημων μπορεί να ευνοούν την πορεία των blockbusters στην αγορά, αλλά περιορίζουν την πραγματική τους αξιολόγηση από τομείς αξιολόγησης της τεχνολογίας της υγείας, ρυθμιστικούς οργανισμούς, ή από επαγγελματίες υγείας συμπεριλαμβανομένων των ιατρών, ευνοώντας έτσι τη χρήση τους σε οποιαδήποτε μορφή λήψης αποφάσεων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή είχε ως πρωταρχικό στόχο τη μελέτη, αξιολόγηση και εφαρμογή διαφόρων μεθοδολογικών και αναλυτικών προσεγγίσεων οι οποίες προάγουν την αναγνώριση και ερμηνεία αιτιωδών σχέσεων όπως αυτές προκύπτουν από μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Από την παρούσα διατριβή προέκυψαν τα ακόλουθα συμπεράσματα.

Πρώτον, από την αναζήτηση και συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, φάνηκε πως παρότι σπάνιες, υπάρχουν προσπάθειες για την ανάπτυξη μεθοδολογιών που συνδυάζουν αιτιώδη συμπερασματολογία και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών προκειμένου να επιτευχθούν υψηλότερα επίπεδα τεκμηρίων. Οι μεθοδολογίες αυτές είναι δυνητικά ικανές να προσφέρουν υψηλότερα επίπεδα επιδημιολογικών τεκμηρίων από ότι επιτυγχάνουν η μετα-ανάλυση και η αιτιώδης συμπερασματολογία μεμονωμένα. Μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στην περαιτέρω ανάπτυξη παρόμοιων μεθοδολογιών καθώς και στους τρόπους αντιμετώπισης των περιορισμών που προκύπτουν λόγω των υποθέσεων και των παραδοχών που είναι απαραίτητες για την αναγνώριση και εκτίμηση αιτιωδών σχέσεων.

Δεύτερον, αξιολογήθηκε η εγκυρότητα των ευρημάτων της μετα-ανάλυσης ΤΚΔ που αφορούσαν τη χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 λιπαρών οξέων σε σχέση με την εμφάνιση καρδιαγγειακών εκβάσεων. Χρησιμοποιώντας αυστηρά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών, επιτεύχθηκε μεγάλος βαθμός ομοιογένειας μεταξύ των μελετών που ευνοεί την παρατήρηση και αξιολόγηση της υπό μελέτη σχέσης. Η μη παρατήρηση μίας συσχέτισης σε συνδυασμό με τα σύμφωνα αποτελέσματα από μία ανάλυση TSA, η οποία λαμβάνει υπόψη την ισχύ των

συσσωρευμένων επιδημιολογικών τεκμηρίων, φαίνεται να υποστηρίζει την απουσία μίας πραγματικά αιτιώδους σχέσης των χαμηλών δόσεων ω-3 με καρδιαγγειακές εκβάσεις. Δόσεις μικρότερες από 2 γραμμάρια ανά ημέρα δεν παρουσίασαν κάποιο στατιστικά σημαντικό όφελος, γεγονός που φαίνεται απίθανο να αλλάξει από μελλοντική έρευνα. Αντιθέτως, οι όποιες ενδείξεις για όφελος από μεγαλύτερες δόσεις είναι περιορισμένες και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Φάνηκε να καταρρίπτεται η τάση αξιολόγησης των συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 λιπαρών οξέων ως μία ομάδα παρέμβασης ανεξαρτήτως του μεγέθους της δόσης όσον αφορά στην αντιμετώπιση σκληρών καρδιαγγειακών εκβάσεων.

Τρίτον, έγινε παρουσίαση των αποτελεσμάτων τόσο μεμονωμένων ΤΚΔ όσο και μετα-αναλύσεων ΤΚΔ μέσω του δείκτη NNT, ο οποίος είναι ένας εύκολος και κατανοητός τρόπος έκφρασης μίας αιτιώδους σχέσης. Χρησιμοποιήθηκε ως παράδειγμα η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των 15 κορυφαίων σε πωλήσεις φαρμάκων. Στις επιμέρους ΤΚΔ ο δείκτης NNT είναι άμεσα γενικεύσιμος στον εκάστοτε πληθυσμό της μελέτης. Ωστόσο, σε μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών υπό την παρουσία ετερογένειας τόσο στους υποκείμενους κινδύνους των επιμέρους μελετών όσο και στις ίδιες τις εκτιμήσεις επίδρασης, η δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων σε ένα πληθυσμό-στόχο διατηρώντας την αιτιώδη ερμηνεία του δείκτη NNT περιορίζεται.

Συνολικά, μέσα από την παρούσα διδακτορική διατριβή φάνηκε πως είναι εφικτός ο συνδυασμός διαφόρων επιδημιολογικών μεθοδολογιών με στόχο την αναγνώριση, αξιολόγηση και δυνητική ερμηνεία των αποτελεσμάτων από μετα-αναλύσεις ΤΚΔ ως αιτιώδεις σχέσεις. Ωστόσο, παράγοντες που επηρεάζουν την ανομοιογένεια των επιμέρους μελετών δυσχεραίνουν την οποιαδήποτε προσπάθεια για αιτιώδη ερμηνεία και για γενίκευση των αποτελεσμάτων σε ένα πληθυσμό-στόχο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Ο κεντρικός στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι ο προσδιορισμός, η συστηματική αξιολόγηση και η δυνατότητα γενίκευσης μεθοδολογιών και μέτρων σχέσης που επιτρέπουν την αναγνώριση και εκτίμηση σχέσεων αιτιότητας όταν εκείνες προκύπτουν από μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (ΤΚΔ). Πραγματοποιήθηκαν τρεις ερευνητικές εργασίες που αφορούσαν τόσο τη μεθοδολογική όσο και την εμπειρική αποτίμηση, με επιμέρους στόχους (α) την αναγνώριση και αξιολόγηση μεθοδολογικών προσεγγίσεων, (β) την αξιολόγηση της εγκυρότητας των ευρημάτων από μετα-αναλύσεις ΤΚΔ και (γ) την περιγραφή και ποσοτικοποίηση γνωστών σχέσεων αιτιότητας μέσω ενός κλινικά σχετικού δείκτη.

Η πρώτη εργασία αφορούσε μία ανασκόπηση της μεθοδολογικής βιβλιογραφίας για προσεγγίσεις που επιτρέπουν την έκφραση μίας σχέσης αιτιώδους συνάφειας μέσω μετα-αναλύσεων ΤΚΔ. Η αποτίμηση αυτή αναδεικνύει την περιορισμένη βιβλιογραφία όσον αφορά το συνδυασμό τεχνικών μετα-ανάλυσης και αιτιώδους συμπερασματολογίας για την επίτευξη υψηλότερων επιπέδων τεκμηρίων. Οι προσπάθειες αυτές έχουν αρχίσει να αναπτύσσονται μόλις τα τελευταία χρόνια. Η ύπαρξη περιορισμών όσον αφορά τις υποθέσεις και παραδοχές των μεθοδολογιών αυτών μπορεί να δυσχεραίνουν τη δυνατότητα για αιτιώδη ερμηνεία και γενικευσιμότητα των εκτιμητών.

Επιπλέον, επιχειρήθηκε η δυνατότητα εμπειρικής αποτίμησης δυνητικών σχέσεων αιτιότητας μέσω εφαρμογής μίας σειράς στατιστικών αναλύσεων οι οποίες έχουν στόχο τη διερεύνηση της επιδημιολογικής εγκυρότητας των αποτελεσμάτων μετα-αναλύσεων ΤΚΔ. Χρησιμοποιήθηκε ως κλινικό παράδειγμα η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 λιπαρών οξέων σε σχέση με τη μείωση του κινδύνου

εμφάνισης «σκληρών» καρδιαγγειακών εκβάσεων. Στο στάδιο αυτό αναδείχθηκε το μειονέκτημα της αξιολόγησης των παρεμβάσεων ως μία συνολική ομάδα θεραπείας ανεξάρτητα από το χορηγούμενο δοσολογικό σχήμα. Τα συμπληρώματα διατροφής ω-3 σε χαμηλές δόσεις (<2 g/ημέρα) δε φάνηκε να συσχετίζονται με καρδιαγγειακές εκβάσεις. Το συμπέρασμα αυτό φαίνεται απίθανο να μεταβληθεί από μελλοντικές έρευνες, καθώς υποστηρίζεται από επαρκή επιστημονικά τεκμήρια. Αντιθέτως, τα τεκμήρια για υψηλότερες δόσεις ήταν περιορισμένα και οποιοδήποτε αναδυόμενο όφελος των υψηλών δόσεων θα πρέπει να αξιολογηθεί περαιτέρω.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε μία εμπειρική αποτίμηση της βάσης τεκμηρίων των 15 κορυφαίων σε πωλήσεις φαρμάκων με τη χρήση μετα-αναλύσεων αλλά και μεμονωμένων ΤΚΔ. Χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο εκτίμησης ο δείκτης «αριθμός ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν (Number Needed to Treat - NNT)». Συνολικά, αναδύθηκαν δύο ξεχωριστά προφίλ φαρμάκων, εστιάζοντας είτε α) στην αποτελεσματικότητα, με εντυπωσιακά μικρούς ωφέλιμους NNT, είτε β) στην ασφάλεια και την ευκολία χρήσης, με καλό προφίλ ασφάλειας και χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά με υψηλότερους NNT στην αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, φάνηκε πως παρά την πληθώρα των διαθέσιμων κλινικών συγκρίσεων, η υψηλή ετερογένεια των υπό μελέτη πληθυσμών καθώς και η μέτρια ποιότητα των τεκμηρίων δυσχεραίνουν την όποια προσπάθεια γενίκευσης των NNT διατηρώντας την αιτιώδη τους ερμηνεία.

Συνολικά, η παρούσα διατριβή αναδεικνύει α) τις προκλήσεις που υπάρχουν στην περιγραφή σχέσεων αιτιότητας με τη χρήση μετα-αναλύσεων και β) το γεγονός πως παρότι τεχνικές μετα-ανάλυσης αδυνατούν να αποδείξουν ρητά μία σχέση αιτιότητας, μπορούν να δώσουν ισχυρές ενδείξεις για την πιθανότητα ύπαρξης σχέσεων αιτιώδους συνάφειας. Ωστόσο, η αντιμετώπιση πηγών ετερογένειας είναι καίριας σημασίας όσον αφορά τη γενικευσιμότητα και την κλινική σημασία των ευρημάτων.

SUMMARY IN ENGLISH

Author: Georgios Markozannes

Title: Evaluation of causal associations in the context of meta-analyses of randomized clinical trials

The main aim of this doctoral thesis is the identification, systematic evaluation and the prospect of generalization of methodologies and of specific effect metrics which allow for a causal interpretation of the results from meta-analyses of randomized clinical trials (RCTs). Three separate studies were carried out on both methodological and empirical evaluation, with specific objectives (a) the identification and implementation of a causally explicit framework for meta-analyses, (b) the evaluation of the credibility of potentially causal associations from meta-analyses of RCTs and (c) the description and quantification of known causal associations using a clinically relevant metric.

In the first research paper, a systematic review of methodologies pertaining to the implementation of a causally explicit framework for meta-analyses of RCTs was performed. A total of three distinct methodological approaches were identified. Such methodologies have begun to emerge in the literature only during the last couple of years. Application of such methodologies may allow for the interpretation of meta-analysis results as causal estimates and could potentially lead to higher levels of evidence. However, methodological limitations stemming from the assumptions regarding the data generation process and sampling of the RCTs may hamper any attempt for a valid causal interpretation or generalization of the estimands.

The second research paper investigated the possibility of an empirical evaluation of potential causal relationships by implementing a series of complementary

analyses in order to assess the epidemiological credibility of associations from meta-analyses of RCTs. Omega-3 fatty acid supplementation in relation to the reduction of the risk of “hard” cardiovascular outcomes was used as a clinical example. At this stage, the disadvantage of evaluating all interventions as an overall treatment group, regardless of the dosing regimen, emerged. Omega-3 supplements at low doses (<2 g/day) did not appear to be associated with cardiovascular outcomes. This conclusion seems unlikely to change from future research, as it is supported by sufficient scientific evidence. In contrast, the evidence for higher doses was limited and any emerging benefit of high-dose omega-3 supplementation should be further evaluated.

The final research paper evaluated the empirical evidence base of the top 15 best-selling drugs using both meta-analyses of RCTs and individual RCTs. The Number Needed to Treat (NNT) metric was used as a clinically relevant measure of effect. Overall, two separate drug profiles emerged, focusing either a) on efficacy, where the observed beneficial NNTs on efficacy were remarkably small, or b) on safety and ease of use, with much higher beneficial NNTs on efficacy but with good safety profiles and without any serious adverse effects. However, despite the abundance of available clinical comparisons, the high heterogeneity between the studied populations along with the moderate quality of the evidence make hamper any attempts to generalize NNTs while maintaining a causal interpretation.

Overall, the present thesis highlights a) the challenges of describing causal associations using meta-analyses and b) the fact that although meta-analysis techniques fail to explicitly demonstrate causality, the possibility such associations holding can be supported by strong epidemiological evidence. However, accounting for potential sources of heterogeneity is crucial in terms of generalizability and clinical significance of the findings.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58:295-300.
2. Splawa-Neyman J, Dabrowska DM, Speed T. On the application of probability theory to agricultural experiments. Essay on principles. Section 9. *Statistical Science.* 1990:465-72.
3. Rubin DB. Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies. *Journal of educational Psychology.* 1974;66(5):688.
4. Holland PW. Statistics and causal inference. *Journal of the American statistical Association.* 1986;81(396):945-60.
5. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312(7023):71-2.
6. Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, et al. *Evidence-Based Medicine E-Book: How to Practice and Teach EBM: Elsevier Health Sciences; 2018.*
7. Murad MH, Asi N, Alsawas M, et al. New evidence pyramid. *BMJ Evidence-Based Medicine.* 2016;21(4):125-7.
8. Hernan MA. A definition of causal effect for epidemiological research. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58(4):265-71.
9. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plastic and reconstructive surgery.* 2011;128(1):305.
10. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: John Wiley & Sons; 2019.*
11. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, et al. *Introduction to meta-analysis: John Wiley & Sons; 2011.*
12. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *Bmj.* 2010;340:c221.
13. Stewart LA, Clarke MJ. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. *Cochrane Working Group. Statistics in medicine.* 1995;14(19):2057-79.
14. Stewart LA, Tierney JF. To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Evaluation & the health professions.* 2002;25(1):76-97.

15. Rice K, Higgins JPT, Lumley T. A re-evaluation of fixed effect(s) meta-analysis. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*. 2018;181(1):205-27.
16. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG, et al. Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2019:241-84.
17. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
18. Brok J, Thorlund K, Wetterslev J, et al. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive--Trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses. *Int J Epidemiol*. 2009;38(1):287-98.
19. Pogue J, Yusuf S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 1998;351(9095):47-52.
20. Thorlund K, Devereaux PJ, Wetterslev J, et al. Can trial sequential monitoring boundaries reduce spurious inferences from meta-analyses? *Int J Epidemiol*. 2009;38(1):276-86.
21. Hardy RJ, Thompson SG. Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis. *Statistics in medicine*. 1998;17(8):841-56.
22. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, et al. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(1):64-75.
23. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, et al. Estimating required information size by quantifying diversity in random-effects model meta-analyses. *BMC Med Res Methodol*. 2009;9:86.
24. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
25. Gordon Lan K, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika*. 1983;70(3):659-63.
26. Sobel M, Madigan D, Wang W. Causal Inference for Meta-Analysis and Multi-Level Data Structures, with Application to Randomized Studies of Vioxx. *Psychometrika*. 2017;82(2):459-74.

27. Dahabreh IJ, Steingrimsson JA, Robertson SE, et al. Efficient and robust methods for causally interpretable meta-analysis: transporting inferences from multiple randomized trials to a target population. arXiv e-prints [Internet]. 2019 August 01, 2019:[arXiv:1908.09230 p.]. Available from: <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2019arXiv190809230D>.
28. Dahabreh IJ, Petito LC, Robertson SE, et al. Toward Causally Interpretable Meta-analysis: Transporting Inferences from Multiple Randomized Trials to a New Target Population. *Epidemiology*. 2020;31(3):334-44.
29. Schnitzer ME, Steele RJ, Bally M, et al. A causal inference approach to network meta-analysis. *Journal of Causal Inference*. 2016;4(2).
30. Robins J. A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period—application to control of the healthy worker survivor effect. *Mathematical modelling*. 1986;7(9-12):1393-512.
31. Hernán MA, Robins JM. *Causal inference: what if*. Boca Raton: Chapman & Hill/CRC. 2020;2020.
32. Colditz GA, Burdick E, Mosteller F. Heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies: a commentary. *American journal of epidemiology*. 1995;142(4):371-82.
33. Peto R. Why do we need systematic overviews of randomized trials? *Statistics in medicine*. 1987;6(3):233-44.
34. Higgins JP, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. 2009;172(1):137-59.
35. Balzer LB, Zheng W, van der Laan MJ, et al. A new approach to hierarchical data analysis: Targeted maximum likelihood estimation for the causal effect of a cluster-level exposure. arXiv e-prints [Internet]. 2017 June 01, 2017:[arXiv:1706.02675 p.]. Available from: <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2017arXiv170602675B>.
36. Forastiere L, Mealli F, VanderWeele TJ. Identification and estimation of causal mechanisms in clustered encouragement designs: Disentangling bed nets using Bayesian principal stratification. *Journal of the American Statistical Association*. 2016;111(514):510-25.
37. Van der Elst W, Molenberghs G, Alonso A. Exploring the relationship between the causal-inference and meta-analytic paradigms for the evaluation of surrogate endpoints. *Statistics in medicine*. 2016;35(8):1281-98.

38. Verbitsky N. Associational and causal inference in spatial hierarchical settings: Theory and applications 2007.
39. Raudenbush SW, Schwartz D. Randomized Experiments in Education, with Implications for Multilevel Causal Inference. In: Reid N, Stigler SM, Louis TA, editors. Annual Review of Statistics and Its Application, Vol 7, 2020. Annual Review of Statistics and Its Application. 7. Palo Alto: Annual Reviews; 2020. p. 177-208.
40. Wang C, Rosner GL. A Bayesian nonparametric causal inference model for synthesizing randomized clinical trial and real-world evidence. *Statistics in medicine*. 2019;38(14):2573-88.
41. Zhou J, Hodges JS, Suri MFK, et al. A Bayesian hierarchical model estimating CACE in meta-analysis of randomized clinical trials with noncompliance. *Biometrics*. 2019;75(3):978-87.
42. Frangakis CE, Rubin DB. Principal stratification in causal inference. *Biometrics*. 2002;58(1):21-9.
43. Smith GD, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *Int J Epidemiol*. 2003;32(1):1-22.
44. National Center for Complementary and Integrative Health. [Available from: <https://www.nccih.nih.gov/research/trends-in-the-use-of-complementary-health-in-the-united-states-20022012>.
45. European Medicines Agency. [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/omega-3-fatty-acid-medicines>.
46. Food and Drug Administration. Lovaza: GlaxoSmithKline. [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021654s043lbl.pdf.
47. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013.
48. Grundy S, Stone N, Bailey A, et al. Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American heart

- association Task force on clinical practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;73(24):e285-350.
49. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(10):1024-33.
 50. Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):225-34.
 51. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3:CD003177.
 52. Balk EM, Adams GP, Langberg V, et al. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: An Updated Systematic Review. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2016(223):1-1252.
 53. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(1):23-32.
 54. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.
 55. Freeman MF, Tukey JW. Transformations related to the angular and the square root. *The Annals of Mathematical Statistics*. 1950:607-11.
 56. Papatheodorou S. Umbrella reviews: what they are and why we need them. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(6):543-6.
 57. Salanti G, Ioannidis JP. Synthesis of observational studies should consider credibility ceilings. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(2):115-22.
 58. Bonds DE, Harrington M, Worrall BB, et al. Effect of long-chain omega-3 fatty acids and lutein + zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes: results of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*. 2014;174(5):763-71.
 59. Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1800-8.
 60. Macchia A, Grancelli H, Varini S, et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus

- Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(4):463-8.
61. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):309-18.
 62. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *Bmj*. 2010;341:c6273.
 63. Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation*. 2010;122(21):2152-9.
 64. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2015-26.
 65. Einvik G, Klemsdal TO, Sandvik L, et al. A randomized clinical trial on n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and all-cause mortality in elderly men at high cardiovascular risk. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2010;17(5):588-92.
 66. Garbagnati F, Cairella G, De Martino A, et al. Is antioxidant and n-3 supplementation able to improve functional status in poststroke patients? Results from the Nutristroke Trial. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2009;27(4):375-83.
 67. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9645):1223-30.
 68. Nilsen DW, Albrektsen G, Landmark K, et al. Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;74(1):50-6.
 69. von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1999;130(7):554-62.

70. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, et al. Randomized controlled trial of gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid in peripheral arterial disease. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 1998;17(6):265-71.
71. Sacks FM, Stone PH, Gibson CM, et al. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(7):1492-8.
72. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival--4. *Cardiovascular drugs and therapy*. 1997;11(3):485-91.
73. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(12):e673-e91.
74. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018.
75. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019.
76. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, et al. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA internal medicine*. 2016;176(4):473-82.
77. de Oliveira Otto MC, Wu JH, Baylin A, et al. Circulating and dietary omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and incidence of CVD in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):e000506.
78. Kastelein JJP, Stroes ESG. FISHing for the Miracle of Eicosapentaenoic Acid. *N Engl J Med*. 2019;380(1):89-90.
79. Ioannidis JP. Mega-trials for blockbusters. *JAMA*. 2013;309(3):239-40.
80. Fernald KD, Pennings HP, van den Bosch JF, et al. The moderating role of absorptive capacity and the differential effects of acquisitions and alliances on Big Pharma firms' innovation performance. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172488.

81. Kakkar AK. Patent cliff mitigation strategies: giving new life to blockbusters. *Expert Opin Ther Pat.* 2015;25(12):1353-9.
82. Dubey R, Dubey J. Pharmaceutical product differentiation: a strategy for strengthening product pipeline and life cycle management. *Journal of Medical Marketing.* 2009;9(2):104-18.
83. Rana P, Chawla S. Orphan drugs: trends and issues in drug development. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology.* 2018;29(5):437-46.
84. Berghauer Pont L, Keirsse J, Moss R, et al. Developing blockbuster drugs: both nature and nurture. *Nature reviews Drug discovery.* 2020.
85. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med.* 2004;351(12):1250-1.
86. Taichman DB, Backus J, Baethge C, et al. Sharing clinical trial data: a proposal from the International Committee of Medical Journal Editors. *Revista medica de Chile.* 2016;144(1):11-3.
87. Wieseler B, Kerekes MF, Vervoeelgyi V, et al. Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *Bmj.* 2012;344:d8141.
88. Hartung DM, Zarin DA, Guise JM, et al. Reporting discrepancies between the ClinicalTrials.gov results database and peer-reviewed publications. *Annals of internal medicine.* 2014;160(7):477-83.
89. Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *Jama.* 2005;294(2):218-28.
90. Busnelli A, Somigliana E, Vercellini P. 'Forever Young'-Testosterone replacement therapy: a blockbuster drug despite flabby evidence and broken promises. *Human reproduction (Oxford, England).* 2017;32(4):719-24.
91. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *Bmj.* 1995;310(6977):452-4.
92. McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Annals of internal medicine.* 1997;126(9):712-20.
93. Hutton JL. Number needed to treat and number needed to harm are not the best way to report and assess the results of randomised clinical trials. *British journal of haematology.* 2009;146(1):27-30.

94. Grieve AP. The number needed to treat: a useful clinical measure or a case of the Emperor's new clothes? *Pharmaceutical Statistics*. 2003;2(2):87-102.
95. Nuovo J, Melnikow J, Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *Jama*. 2002;287(21):2813-4.
96. Saver JL, Lewis RJ. Number Needed to Treat: Conveying the Likelihood of a Therapeutic Effect. *Jama*. 2019;321(8):798-9.
97. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Bmj*. 2010;340:c869.
98. Electronic Medicines Compendium. Omacor: Abbott Healthcare Products Limited. [Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1706>.
99. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
100. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ*. 1998;317(7168):1309-12.
101. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2399-410.
102. Ready NE, Ott PA, Hellmann MD, et al. Nivolumab Monotherapy and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent Small Cell Lung Cancer: Results From the CheckMate 032 Randomized Cohort. *J Thorac Oncol*. 2020;15(3):426-35.
103. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clinical therapeutics*. 2017;39(7):1456-78.e36.
104. Ameratunga M, Pavlakis N, Wheeler H, et al. Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:Cd008218.
105. Bilal J, Riaz IB, Kamal MU, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety of Novel Interleukin Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2018;24(1):6-13.

106. Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3:Cd008980.
107. Caldeira D, Rodrigues FB, Pinto FJ, et al. Thromboprophylaxis With Apixaban in Patients Undergoing Major Orthopedic Surgery: Meta-Analysis and Trial-Sequential Analysis. *Clin Med Insights Blood Disord.* 2017;10:1179545X17704660.
108. Cao Y, Wan N, Liang Z, et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Are Ineligible for Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia.* 2019;19(8):e478-e88.
109. Corbett M, Soares M, Jhuti G, et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England).* 2016;20(9):1-334, v-vi.
110. de Lemos LL, Costa Jde O, Machado MA, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis treatment: a systematic review. *Revista brasileira de reumatologia.* 2014;54(3):220-30.
111. Derry S, Bell RF, Straube S, et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD007076.
112. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:Cd011790.
113. Donahue KE, Gartlehner G, Schulman ER, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Drug Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review Update. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018.
114. Hao C, Tian J, Liu H, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2017;96(26):e7325.
115. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015;148(2):344-54.e5; quiz e14-5.

116. Ilic I, Jankovic S, Ilic M. Bevacizumab Combined with Chemotherapy Improves Survival for Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from Meta Analysis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161912.
117. Kawalec P, Lopuch S, Mikrut A. Effectiveness of targeted therapy in patients with previously untreated metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical breast cancer*. 2015;15(2):90-100.e1.
118. Lemos LL, de Oliveira Costa J, Almeida AM, et al. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatology international*. 2014;34(10):1345-60.
119. Luo XW, Du XQ, Li JL, et al. Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. *Cancer management and research*. 2018;10:2817-23.
120. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:Cd007572.
121. Mavranouzouli I, Meader N, Cape J, et al. The cost effectiveness of pharmacological treatments for generalized anxiety disorder. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):317-33.
122. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(4):Cd005468.
123. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(29):3279-89.
124. Menshawy A, Eltonob AA, Barkat SA, et al. Nivolumab monotherapy or in combination with ipilimumab for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Melanoma research*. 2018;28(5):371-9.
125. Ming S, Xie K, He H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review. *Drug design, development and therapy*. 2018;12:2005-16.

126. Nguyen CL, Lindsay A, Wong E, et al. Aflibercept for diabetic macular oedema: a Meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of ophthalmology*. 2018;11(6):1002-8.
127. Ning GZ, Kan SL, Chen LX, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports*. 2016;6:23726.
128. Nunes AA, da Silva AS, Souza KM, et al. Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide versus fludarabine and cyclophosphamide for treatment of chronic lymphocytic leukemia: A systematic review with meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015;94(3):261-9.
129. Pulman J, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(3):Cd005612.
130. Roviello G, Bachelot T, Hudis CA, et al. The role of bevacizumab in solid tumours: A literature based meta-analysis of randomised trials. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;75:245-58.
131. Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2019;20(3):361-70.
132. Sangroongruangsri S, Ratanapakorn T, Wu O, et al. Comparative efficacy of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and network meta-analysis. *Expert review of clinical pharmacology*. 2018;11(9):903-16.
133. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:Cd011346.
134. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:Cd011535.
135. Singh JA, Hossain A, Mudano AS, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:Cd012657.
136. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other

- traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(5):Cd012183.
137. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2018;47(2):162-75.
 138. Tchero H, Herlin C, Bekara F, et al. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic Interventions. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology.* 2019;85(3):248-57.
 139. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM, 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2016;45(4):428-38.
 140. Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, et al. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:Cd011673.
 141. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-Individual patient data meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2017;76:216-25.
 142. Walters G, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9):Cd003232.
 143. Wang J, Zhan Q, Zhang L. A systematic review on the efficacy and safety of Infliximab in patients with psoriasis. *Human vaccines & immunotherapeutics.* 2016;12(2):431-7.
 144. Wang X, Bao Z, Zhang X, et al. Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(35):59901-14.
 145. Wu D, Chen T, Jiang H, et al. Comparative Efficacy and Tolerability of Neoadjuvant Immunotherapy Regimens for Patients with HER2-Positive Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *Journal of oncology.* 2019;2019:3406972.
 146. Xiong B, Ma L, Huang W, et al. The efficiency and safety of trastuzumab for advanced gastric and gastroesophageal cancer: a meta-analysis of five randomized controlled trials. *Growth factors (Chur, Switzerland).* 2016;34(5-6):187-95.

147. Xu Z, Yi F, Yu D, et al. Nivolumab provides improved effectiveness and safety compared with docetaxel as a second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer medicine*. 2019;8(2):629-42.
148. Zhang ZM, Li W, Jiang XL. Efficacy and Safety of Adalimumab in Moderately to Severely Active Cases of Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Published Placebo-Controlled Trials. *Gut and liver*. 2016;10(2):262-74.
149. Zhao S, Gao F, Zhang Y, et al. Bevacizumab in combination with different platinum-based doublets in the first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis. *International journal of cancer*. 2018;142(8):1676-88.
150. Zhou X, Ma T, Zhang Y, et al. Rituximab maintenance therapy for patients with diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174648.
151. Zhou Y, Lin Z, Zhang X, et al. First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2019;7(1):120.
152. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008;359(8):810-20.
153. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-13.
154. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808.
155. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114-25.
156. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2016;123(2):330-6.
157. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck

- squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* (London, England). 2019;393(10167):156-67.
158. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572-81.
 159. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30.
 160. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118(14):3765-76.
 161. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1856-67.
 162. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(3):193-202.
 163. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019.
 164. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1220-7.
 165. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* (London, England). 2017;389(10083):2031-40.
 166. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the

- randomized phase 3 CADMUS study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(4):594-603.
167. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(14):1188-99.
168. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-90.
169. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2008;358(3):241-51.
170. Papp K, Thaci D, Marcoux D, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10089):40-9.
171. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340(18):1398-405.
172. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-27.
173. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):876-85.
174. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-14.
175. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10142):123-33.
176. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1118-27.
177. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734-43.

178. Trneny M, Lamy T, Walewski J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(3):319-31.
179. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(6):2012-21.
180. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1824-35.
181. Study of the Efficacy and Safety of Intravitreal (IVT) Aflibercept for the Improvement of Moderately Severe to Severe Nonproliferative Diabetic Retinopathy (NPDR). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718326>.
182. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Investigator's Choice Standard Therapy for Participants With Advanced Esophageal/Esophagogastric Junction Carcinoma That Progressed After First-Line Therapy (MK-3475-181/KEYNOTE-181). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564263>.
183. Betts KA, Griffith J, Friedman A, et al. An indirect comparison and cost per responder analysis of adalimumab, methotrexate and apremilast in the treatment of methotrexate-naive patients with psoriatic arthritis. *Current medical research and opinion*. 2016;32(4):721-9.
184. Armstrong AW, Betts KA, Signorovitch JE, et al. Number needed to treat and costs per responder among biologic treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis. *Current medical research and opinion*. 2018;34(7):1325-33.
185. Teeple A, Muser E. Cost per response for guselkumab versus adalimumab in the United States using data from a head-to-head trial in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of medical economics*. 2019;22(12):1268-73.
186. Olivieri I, Fanizza C, Gilio M, et al. Efficacy, safety and cost per responder of biologics in the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016;34(5):935-40.
187. Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, et al. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Joint bone spine*. 2013;80(4):386-92.

188. Lopez-Olivo MA, Amezaga Urruela M, McGahan L, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:Cd007356.
189. Lofland JH, Mallow P, Rizzo J. Cost-per-remission analysis of infliximab compared to adalimumab among adults with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Journal of medical economics.* 2013;16(4):461-7.
190. Schulz H, Bohlius J, Skoetz N, et al. Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):Cd003805.
191. Kumana CR, Cheung BM, Siu DC, et al. Non-vitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin for Patients with Atrial Fibrillation: Absolute Benefit and Harm Assessments Yield Novel Insights. *Cardiovascular therapeutics.* 2016;34(2):100-6.
192. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery.* 2014;48(5):565-75.
193. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 2014;12(3):320-8.
194. Rizos EC, Salanti G, Kontoyiannis DP, et al. Homophily and co-occurrence patterns shape randomized trials agendas: illustration in antifungal agents. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(8):830-42.
195. Eisenstein EL, Collins R, Cracknell BS, et al. Sensible approaches for reducing clinical trial costs. *Clin Trials.* 2008;5(1):75-84.
196. Lundh A, Krogsboll LT, Gotzsche PC. Sponsors' participation in conduct and reporting of industry trials: a descriptive study. *Trials.* 2012;13:146.
197. Sharp SJ, Thompson SG. Analysing the relationship between treatment effect and underlying risk in meta-analysis: comparison and development of approaches. *Statistics in medicine.* 2000;19(23):3251-74.

198. Ioannidis JP, Lau J. Heterogeneity of the baseline risk within patient populations of clinical trials: a proposed evaluation algorithm. *American journal of epidemiology*. 1998;148(11):1117-26.
199. McIntosh MW. The population risk as an explanatory variable in research synthesis of clinical trials. *Statistics in medicine*. 1996;15(16):1713-28.
200. Walter SD. Variation in baseline risk as an explanation of heterogeneity in meta-analysis. *Statistics in medicine*. 1997;16(24):2883-900.
201. Reade MC, Delaney A, Bailey MJ, et al. Bench-to-bedside review: avoiding pitfalls in critical care meta-analysis--funnel plots, risk estimates, types of heterogeneity, baseline risk and the ecologic fallacy. *Critical care (London, England)*. 2008;12(4):220.
202. Ebrahim S. Numbers Needed to Treat Derived from Meta-Analyses: Pitfalls and Cautions. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. 2001:386-99.
203. Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *Bmj*. 1999;319(7223):1492-5.
204. Yang Z, Yin G. An alternative approach for estimating the number needed to treat for survival endpoints. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223301.
205. Sharp SJ, Thompson SG, Altman DG. The relation between treatment benefit and underlying risk in meta-analysis. *Bmj*. 1996;313(7059):735-8.
206. Sharp SJ, Thompson SG. Analysing the relationship between treatment effect and underlying risk in meta-analysis: comparison and development of approaches. *Statistics in medicine*. 2000;19(23):3251-74.
207. Downing NS. Market exclusivity for top-selling pharmaceuticals: too long, too short, or just right? *JAMA internal medicine*. 2015;175(4):637-8.
208. Wang B, Liu J, Kesselheim AS. Variations in time of market exclusivity among top-selling prescription drugs in the United States. *JAMA internal medicine*. 2015;175(4):635-7.
209. Kesselheim AS, Sinha MS, Avorn J. Determinants of Market Exclusivity for Prescription Drugs in the United States. *JAMA internal medicine*. 2017;177(11):1658-64.
210. McCarthy M. US drug makers have imposed big price rises for top selling drugs, study finds. *BMJ*. 2016;353:i1944.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Πίνακας Α1: Κριτήρια για την αξιολόγηση της επιδημιολογικής εγκυρότητας συσχετίσεων από μετα-αναλύσεις.

Κριτήρια	Επίπεδο τεκμηρίωσης			
	Πολύ υψηλή επιδημιολογική αξιοπιστία (Κατηγορία I)	Υψηλή επιδημιολογική αξιοπιστία (Κατηγορία II)	Μέτρια επιδημιολογική αξιοπιστία (Κατηγορία III)	Χαμηλή επιδημιολογική αξιοπιστία (Κατηγορία IV)
Συσχέτιση που βασίζεται σε περισσότερες από 1000 εκβάσεις	Ναι	Ναι	Ναι	-
Τιμή P από το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων	$< 10^{-6}$	$< 10^{-6}$	$< 10^{-3}$	< 0.05
Στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη μελέτη στη μετα-ανάλυση*	Ναι	Ναι	-	-
$I^2 < 50\%$	Ναι	-	-	-
Το 95% διάστημα πρόβλεψης δεν περιλαμβάνει τη μηδενική τιμή	Ναι	-	-	-
Απουσία ενδείξεων για συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης**	Ναι	-	-	-
Απουσία ενδείξεων για σφάλμα περίσσειας στατιστικής σημαντικότητας***	Ναι	-	-	-

Σημειώσεις:

* Η μελέτη με το μικρότερο τυπικό σφάλμα.

** Με βάση μία τιμή $P < 0.10$ από τη δοκιμασία του Egger¹ σε συνδυασμό με ένα πιο συντηρητικό αποτέλεσμα στη μεγαλύτερη μελέτη σε σύγκριση με το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης.*** Με βάση μία τιμή $P < 0.10$.¹ Egger M., et al., *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test*. BMJ, 1997. 315(7109): p. 629–34.

Πίνακας Α2: Αξιολόγηση του κινδύνου για μεροληψία των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (ΤΚΔ) συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 και καρδιαγγειακών εκβάσεων.

Συγγραφέας, Έτος δημοσίευσης	Ακρωνύμιο της ΤΚΔ	Τυχαιοποίηση (Πραγματοποιήθηκε / περιεγράφηκε επαρκώς)	Απόκρυψη κατανομής (Πραγματοποιήθηκε / περιεγράφηκε επαρκώς)	Τυφλοποίηση (Πραγματοποιήθηκε / περιεγράφηκε επαρκώς)	Τυφλοποίηση ως προς την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων (Πραγματοποιήθηκε / περιεγράφηκε επαρκώς)	Περιεγράφηκαν οι απώλειες κατά την παρακολούθηση	Ανάλυση βάσει της πρόθεσης για θεραπεία
Sacks, 1995	HARP	Ναι/Ασαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι	Όχι
Singh, 1997	IEIS-4	Ναι/Ασαφές	Ναι/ Σαφές	Ναι/ Σαφές	Ναι/ Σαφές	Ναι	Ναι
Leng, 1998	-	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι	Ναι
von Schacky, 1999	SCIMO	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι	Όχι
Nilsen, 2001	-	Ναι/Ασαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι	Ναι
Tavazzi, 2008	GISSI-HF	Ναι/Σαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι (με εξαίρεση την ολική θνησιμότητα)	Ναι
Garbagnati, 2009	NUTRISTROKE	Ναι/Ασαφές	Όχι/Ασαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι	Ναι
Kromhout, 2010	Alpha Omega	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι	Ναι
Galan, 2010	SU.FOL.OM3	Ναι/Ασαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι	Ναι
Rauch, 2010	OMEGA	Ναι/Ασαφές	Όχι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι	Όχι
Einvik, 2010	DOIT	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι	Ναι
Bosch, 2012	ORIGIN	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι	Ναι
Roncaglioni, 2013	R&P	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι	Ναι
Macchia, 2013	FORWARD	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι	Ναι
Bonds, 2014	AREDS2	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι/Σαφές	Ναι	Ναι
Manson, 2018	VITAL	Ναι/Σαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι	Ναι
Bhatt, 2018	REDUCE-IT	Ναι/Ασαφές	Ασαφές	Ναι/Ασαφές	Ναι/Σαφές	Ναι	Ναι

Πίνακας Α3: Αποτελέσματα της κύριας ανάλυσης και των αναλύσεων ευαισθησίας των από τη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τη συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 σε σύγκριση με εικονική θεραπεία των κύριων καρδιαγγειακών εκβάσεων.

Ανάλυση	Αριθμός μελετών	Αριθμός εκβάσεων/ Συμμετεχόντων		ΣΚ (95% ΔΕ)	Τιμή P	I ²	ΔΑΚ (95% ΔΕ)	Τιμή P	I ²	
		Ομάδα ω-3	Ομάδα ελέγχου							
Ολική θνησιμότητα										
Συνολική δόση: < 1 κάψουλα/ημέρα (♥)	4	247/3755	250/3775	1.00 (0.85, 1.19)	0.960	0.0	-0.001 (-0.016, 0.013)	0.846	24.7	
Συνολική δόση: 1 κάψουλα/ημέρα (♥)	7	3039/33302	3043/33178	0.99 (0.94, 1.04)	0.785	9.5	0.001 (-0.003, 0.005)	0.573	8.2	
Συνολική δόση: 2 κάψουλες/ημέρα (♥♥)	2	15/368	26/370	0.58 (0.31, 1.07)	0.080	0.0	-0.022 (-0.050, 0.006)	0.119	0.0	
Συνολική δόση: ≥ 3 κάψουλες/ημέρα (♥♥♥+)	3	285/4270	322/4268	0.89 (0.76, 1.03)	0.122	0.0	-0.009 (-0.020, 0.002)	0.110	0.0	
Διάμεση τιμή τριγλυκεριδίων κατά την ένταξη > 150 mg/dl	2	275/4175	312/4179	0.88 (0.75, 1.03)	0.116	0.0	0-0.009 (-0.020, 0.002)	0.102	0.0	
Διάμεση τιμή τριγλυκεριδίων κατά την ένταξη ≤ 150 mg/dl	9	2523/20172	2598/20176	0.97 (0.92, 1.02)	0.190	0.0	-0.003 (-0.011, 0.004)	0.383	22.3	
Πρωτογενής πρόληψη	1	493/12933	485/12938	1.02 (0.90, 1.15)	0.790	-	0.001 (-0.004, 0.005)	0.790	-	
Μικτή πρόληψη (πρωτογενής και δευτερογενής)	7	2746/22821	2822/22726	0.97 (0.91, 1.03)	0.344	26.1	-0.003 (-0.010, 0.004)	0.373	37.1	
Μικτή πρόληψη (πρωτογενής/ δευτερογενής) και ≥ 2 κάψουλες/ημέρα	2	2284/32260	2293/32183	0.81 (0.58, 1.13)	0.215	36.1	-0.015 (-0.036, 0.007)	0.188	34.4	
Δευτερογενής πρόληψη	8	347/5941	334/5927	1.05 (0.90, 1.21)	0.540	0.0	0.002 (-0.006, 0.010)	0.550	0.0	
Δευτερογενής πρόληψη και ≥ 2 κάψουλες/ημέρα	4	12/267	14/267	0.88 (0.42, 1.84)	0.732	0.0	0.010 (-0.004, 0.020)	0.488	0.0	
Μόνο μελέτες με ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία	13	3497/39659	3568/39589	0.97 (0.93, 1.02)	0.238	0.0	-0.001 (-0.006, 0.003)	0.549	15.3	
Χρήση μόνο EPA και όχι DHA	2	277/4149	313/4150	0.89 (0.76, 1.03)	0.125	0.0	-0.009 (-0.02, 0.002)	0.127	0.0	
Αριθμός συμμετεχόντων > 500	11	3571/41330	3620/41230	0.98 (0.94, 1.03)	0.490	10.5	0.000 (-0.004, 0.004)	0.888	18.2	
Χρήση στατινών κατά την ένταξη > 50%	5	1557/15946	1587/15911	0.98 (0.92, 1.05)	0.527	0.5	-0.001 (-0.007, 0.005)	0.762	7.7	
Διάρκεια μελέτης (έτη): 1 - 2	4	103/2396	90/2366	1.11 (0.77, 1.59)	0.575	10.0	0.000 (-0.018, 0.019)	0.972	42.6	
Διάρκεια μελέτης (έτη): 2 - 2.9	3	4/177	6/177	0.71 (0.21, 2.37)	0.577	0.0	-0.012 (-0.044, 0.020)	0.461	0.0	
Διάρκεια μελέτης (έτη): 3 - 3.9	3	1155/6180	1222/6195	0.94 (0.83, 1.07)	0.375	30.8	-0.012 (-0.031, 0.008)	0.239	52.4	
Διάρκεια μελέτης (έτη): 4 - 4.9	3	532/7489	537/7394	0.99 (0.83, 1.18)	0.912	49.3	-0.001 (-0.013, 0.011)	0.891	47.5	
Διάρκεια μελέτης (έτη): 5+	3	1792/25453	1786/25459	1.00 (0.94, 1.06)	0.979	0.0	0.001 (-0.003, 0.004)	0.744	0.0	
Καρδιακός θάνατος										
Συνολική δόση: < 1 κάψουλα/ημέρα (♥)	2	82/2464	84/2493	0.99 (0.73, 1.33)	0.935	0.0	0.000 (-0.010, 0.010)	0.935	0.0	
Συνολική δόση: 1 κάψουλα/ημέρα (♥)	4	1570/28947	1631/28940	0.96 (0.90, 1.02)	0.183	0.0	0.000 (-0.003, 0.002)	0.680	0.0	
Συνολική δόση: 2 κάψουλες/ημέρα (♥♥)	3	21/490	38/488	0.55 (0.33, 0.90)	0.017	0.0	-0.022 (-0.053, 0.009)	0.171	44.4	
Συνολική δόση: ≥ 3 κάψουλες/ημέρα (♥♥♥+)	3	182/4270	222/4268	0.82 (0.68, 0.99)	0.043	0.0	-0.009 (-0.018, 0.000)	0.039	0.0	
Διάμεση τιμή τριγλυκεριδίων κατά την ένταξη > 150 mg/dl	3	188/4297	240/4297	0.75 (0.58, 0.98)	0.032	9.9	-0.016 (-0.041, 0.009)	0.202	50.0	
Διάμεση τιμή τριγλυκεριδίων κατά την ένταξη ≤ 150 mg/dl	7	1523/18881	1585/18894	0.96 (0.90, 1.02)	0.178	0.0	-0.001 (-0.005, 0.003)	0.692	0.0	
Πρωτογενής πρόληψη	1	142/12933	148/12938	0.96 (0.76, 1.21)	0.726	-	0.000 (-0.003, 0.002)	0.726	-	
Μικτή πρόληψη (πρωτογενής και δευτερογενής)	5	1609/20385	1707/20373	0.94 (0.88, 1.00)	0.062	3.6	-0.004 (-0.010, 0.002)	0.168	38.1	
Μικτή πρόληψη (πρωτογενής/ δευτερογενής) και ≥ 2 κάψουλες/ημέρα	2	1039/29824	1090/29830	0.81 (0.67, 0.98)	0.029	0.0	-0.010 (-0.019, -0.001)	0.026	0.0	
Δευτερογενής πρόληψη	6	104/2853	120/2878	0.87 (0.67, 1.12)	0.273	0.0	-0.005 (-0.019, 0.009)	0.457	11.2	
Δευτερογενής πρόληψη και ≥ 2 κάψουλες/ημέρα	4	22/389	36/385	0.61 (0.37, 0.99)	0.047	0.0	0.021 (-0.054, 0.012)	0.211	27.8	
Μόνο μελέτες με ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία	10	1855/36054	1973/36072	0.94 (0.88, 0.99)	0.033	0.0	-0.002 (-0.006, 0.001)	0.243	24.6	
Χρήση μόνο EPA και όχι DHA	2	176/4149	215/4150	0.82 (0.67, 0.99)	0.044	0.0	-0.009 (-0.018, 0.000)	0.045	0.0	

Αριθμός συμμετεχόντων > 500	7	1831/35722	1937/35744	0.94 (0.89, 1.00)	0.053	0.0	-0.002 (-0.004, 0.001)	0.307	16.2
Χρήση στατινών κατά την ένταξη > 50%	3	828/12774	876/12778	0.93 (0.83, 1.05)	0.266	26.5	-0.004 (-0.010, 0.002)	0.157	4.4
Διάρκεια μελέτης (έτη): 1 - 2	2	22/272	34/268	0.65 (0.35, 1.18)	0.156	22.5	-0.045 (-0.148, 0.057)	0.388	73.4
Διάρκεια μελέτης (έτη): 2 - 2.9	3	2/177	4/177	0.62 (0.14, 2.67)	0.520	0.0	-0.011 (-0.038, 0.015)	0.402	0.0
Διάρκεια μελέτης (έτη): 3 - 3.9	3	799/6180	858/6195	0.93 (0.85, 1.01)	0.095	0.0	-0.006 (-0.016, 0.004)	0.263	17.9
Διάρκεια μελέτης (έτη): 4 - 4.9	1	174/4089	213/4090	0.82 (0.67, 0.99)	0.043	-	-0.010 (-0.019, 0.000)	0.042	-
Διάρκεια μελέτης (έτη): 5+	3	858/25453	866/25459	0.99 (0.90, 1.08)	0.805	0.0	0.000 (-0.002, 0.002)	0.823	0.0
Αιφνίδιος θάνατος									
Συνολική δόση: < 1 κάψουλα/ημέρα (🔴)	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Συνολική δόση: 1 κάψουλα/ημέρα (🔴🟡)	4	391/13799	403/13688	0.96 (0.84, 1.10)	0.591	0.0	0.000 (-0.002, 0.002)	0.845	0.0
Συνολική δόση: 2 κάψουλες/ημέρα (🔴🟡🟢)	2	5/404	13/399	0.39 (0.14, 1.11)	0.079	0.0	-0.023 (-0.064, 0.019)	0.280	60.8
Συνολική δόση: ≥ 3 κάψουλες/ημέρα (🔴🟡🟢🟣)	1	61/4089	87/4090	0.70 (0.51, 0.97)	0.032	-	-0.006 (-0.012, -0.001)	0.031	-
Διάμεση τιμή τριγλυκεριδίων κατά την ένταξη > 150 mg/dl	2	63/4211	95/4208	0.54 (0.22, 1.33)	0.179	43.9	-0.022 (-0.063, 0.020)	0.312	66.7
Διάμεση τιμή τριγλυκεριδίων κατά την ένταξη ≤ 150 mg/dl	3	359/10015	370/10028	0.97 (0.84, 1.11)	0.623	0.0	0.001 (-0.002, 0.004)	0.502	0.0
Πρωτογενής πρόληψη	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Μικτή πρόληψη (πρωτογενής και δευτερογενής)	5	427/16251	466/16174	0.90 (0.75, 1.09)	0.284	22.7	-0.002 (-0.005, 0.002)	0.343	40.4
Μικτή πρόληψη (πρωτογενής/δευτερογενής) και ≥ 2 κάψουλες/ημέρα	2	120/12757	141/12693	0.7 (0.51, 0.96)	0.025	0.0	-0.006 (-0.012, -0.001)	0.023	0.0
Δευτερογενής πρόληψη	2	30/2041	37/2003	0.58 (0.16, 2.10)	0.410	63.7	-0.020 (-0.068, 0.028)	0.422	73.3
Δευτερογενής πρόληψη και ≥ 2 κάψουλες/ημέρα	1	2/122	8/118	0.24 (0.05, 1.12)	0.069	-	-0.051 (-0.102, -0.001)	0.047	-
Μόνο μελέτες με ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία	6	429/16373	474/16292	0.87 (0.68, 1.10)	0.248	38.0	-0.002 (-0.006, 0.002)	0.267	52.7
Χρήση μόνο EPA και όχι DHA	1	61/4089	87/4090	0.70 (0.51, 0.97)	0.032	-	-0.006 (-0.012, -0.001)	0.031	-
Αριθμός συμμετεχόντων > 500	6	455/18170	495/18059	0.91 (0.80, 1.05)	0.193	3.7	-0.001 (-0.004, 0.001)	0.363	25.6
Χρήση στατινών κατά την ένταξη > 50%	2	89/6008	116/5975	0.76 (0.58, 1.01)	0.055	0.0	-0.004 (-0.010, 0.001)	0.122	21.7
Διάρκεια μελέτης (έτη): 1 - 2	2	30/2041	37/2003	0.58 (0.16, 2.10)	0.410	63.7	-0.020 (-0.068, 0.028)	0.422	73.3
Διάρκεια μελέτης (έτη): 2 - 2.9	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Διάρκεια μελέτης (έτη): 3 - 3.9	2	310/3776	330/3762	0.94 (0.81, 1.09)	0.385	0.0	-0.006 (-0.017, 0.005)	0.287	0.0
Διάρκεια μελέτης (έτη): 4 - 4.9	2	68/6236	96/6146	0.71 (0.52, 0.96)	0.027	0.0	-0.003 (-0.008, 0.002)	0.206	55.1
Διάρκεια μελέτης (έτη): 5+	1	49/6239	40/6266	1.23 (0.81, 1.87)	0.329	-	0.001 (-0.001, 0.004)	0.328	-
Μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου									
Συνολική δόση: < 1 κάψουλα/ημέρα (🔴)	3	91/3717	91/3741	1.01 (0.75, 1.34)	0.968	0.0	0.000 (-0.007, 0.007)	0.932	0.0
Συνολική δόση: 1 κάψουλα/ημέρα (🔴🟡)	5	816/31094	872/30996	0.90 (0.78, 1.05)	0.179	50.8	-0.003 (-0.005, -0.001)	0.011	0.0
Συνολική δόση: 2 κάψουλες/ημέρα (🔴🟡🟢)	3	25/490	37/488	0.76 (0.28, 2.05)	0.586	54.4	-0.025 (-0.081, 0.030)	0.371	75.9
Συνολική δόση: ≥ 3 κάψουλες/ημέρα (🔴🟡🟢🟣)	3	240/4270	311/4268	0.90 (0.54, 1.48)	0.668	49.0	-0.012 (-0.042, 0.019)	0.453	21.1
Διάμεση τιμή τριγλυκεριδίων κατά την ένταξη > 150 mg/dl	3	235/4297	327/4297	0.72 (0.61, 0.84)	0.0001	0.0	-0.030 (-0.065, 0.004)	0.085	53.1
Διάμεση τιμή τριγλυκεριδίων κατά την ένταξη ≤ 150 mg/dl	8	777/20134	776/20142	1.00 (0.91, 1.10)	0.970	0.0	-0.001 (-0.004, 0.003)	0.753	0.0
Πρωτογενής πρόληψη	1	132/12933	174/12938	0.76 (0.61, 0.95)	0.016	-	-0.003 (-0.006, -0.001)	0.016	-
Μικτή πρόληψη (πρωτογενής και δευτερογενής)	6	910/22532	996/22429	0.90 (0.76, 1.06)	0.216	62.2	-0.003 (-0.009, 0.003)	0.259	64.2
Μικτή πρόληψη (πρωτογενής/δευτερογενής) και ≥ 2 κάψουλες/ημέρα	2	955/31971	1066/31886	1.01 (0.41, 2.49)	0.977	61.6	-0.004 (-0.036, 0.028)	0.804	83.5
Δευτερογενής πρόληψη	7	130/4106	141/4126	0.90 (0.67, 1.22)	0.503	23.9	-0.003 (-0.015, 0.010)	0.693	33.0
Δευτερογενής πρόληψη και ≥ 2 κάψουλες/ημέρα	4	39/389	50/385	0.73 (0.35, 1.52)	0.407	52.1	-0.028 (-0.087, 0.030)	0.399	56.2

Μόνο μελέτες με ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία	12	1170/39454	1306/39376	0.89 (0.78, 1.01)	0.074	50.8	-0.003 (-0.007, 0.001)	0.164	50.8
Χρήση μόνο EPA και όχι DHA	2	221/4149	298/4150	0.74 (0.63, 0.88)	0.001	0.0	-0.019 (-0.029, -0.008)	0.001	0.0
Αριθμός συμμετεχόντων > 500	9	1130/39122	1257/39048	0.89 (0.79, 1.02)	0.089	51.4	-0.003 (-0.006, 0.001)	0.124	47.5
Χρήση στατινών κατά την ένταξη > 50%	4	650/14027	697/14026	0.94 (0.74, 1.20)	0.638	74.1	-0.003 (-0.013, 0.007)	0.569	76.5
Διάρκεια μελέτης (έτη): 1 - 2	2	37/272	45/268	0.84 (0.32, 2.24)	0.728	81.9	-0.038 (-0.198, 0.122)	0.640	85.2
Διάρκεια μελέτης (έτη): 2 - 2.9	3	5/177	9/177	0.56 (0.19, 1.66)	0.297	0.0	-0.023 (-0.060, 0.014)	0.224	0.0
Διάρκεια μελέτης (έτη): 3 - 3.9	3	151/6180	167/6195	0.91 (0.72, 1.14)	0.415	6.1	-0.002 (-0.008, 0.004)	0.552	16.4
Διάρκεια μελέτης (έτη): 4 - 4.9	3	275/7489	352/7394	0.80 (0.65, 1.00)	0.050	20.9	-0.006 (-0.018, 0.005)	0.291	76.4
Διάρκεια μελέτης (έτη): 5+	3	704/25453	738/25459	0.93 (0.76, 1.12)	0.438	71.2	-0.002 (-0.006, 0.002)	0.356	37.3
Εγκεφαλικό επεισόδιο									
Συνολική δόση: < 1 κάψουλα/ημέρα (♥)	2	43/1313	44/1308	0.98 (0.60, 1.58)	0.928	2.5	0.001 (-0.020, 0.023)	0.908	13.2
Συνολική δόση: 1 κάψουλα/ημέρα (♥)	5	707/31094	673/30996	1.08 (0.94, 1.24)	0.279	34.3	0.002 (-0.001, 0.004)	0.165	12.5
Συνολική δόση: 2 κάψουλες/ημέρα (♥♥)	1	1/86	3/89	0.34 (0.04, 3.25)	0.353	-	-0.022 (-0.066, 0.022)	0.323	-
Συνολική δόση: ≥ 3 κάψουλες/ημέρα (♥♥♥+)	2	99/4120	134/4118	0.74 (0.57, 0.95)	0.020	0.0	-0.009 (-0.016, -0.001)	0.020	0.0
Διάμεση τιμή τριγλυκεριδίων κατά την ένταξη > 150 mg/dl	2	99/4175	137/4179	0.72 (0.56, 0.94)	0.013	0.0	-0.009 (-0.016, -0.002)	0.012	0.0
Διάμεση τιμή τριγλυκεριδίων κατά την ένταξη ≤ 150 mg/dl	5	557/17298	542/17278	1.06 (0.90, 1.25)	0.497	31.0	0.002 (-0.001, 0.005)	0.146	0.0
Πρωτογενής πρόληψη	1	148/12933	142/12938	1.04 (0.83, 1.31)	0.721	-	0.000 (-0.002, 0.003)	0.721	-
Μικτή πρόληψη (πρωτογενής και δευτερογενής)	5	657/22250	665/22148	1.03 (0.84, 1.27)	0.764	67.2	0.000 (-0.005, 0.005)	0.937	65.9
Μικτή πρόληψη (πρωτογενής/ δευτερογενής) και ≥ 2 κάψουλες/ημέρα	2	683/31689	704/31605	0.73 (0.57, 0.95)	0.017	-	-0.009 (-0.016, -0.002)	0.017	-
Δευτερογενής πρόληψη	4	45/1430	47/1425	0.95 (0.63, 1.42)	0.801	0.0	-0.002 (-0.015, 0.011)	0.762	0.0
Δευτερογενής πρόληψη και ≥ 2 κάψουλες/ημέρα	2	2/117	3/117	0.72 (0.10, 4.87)	0.726	8.2	-0.009 (-0.055, 0.038)	0.716	16
Μόνο μελέτες με ανάλυση πρόθεσης για θεραπεία	8	848/36496	851/36394	1.02 (0.88, 1.18)	0.789	47.9	0.000 (-0.003, 0.004)	0.822	46.4
Χρήση μόνο EPA και όχι DHA	2	101/4149	135/4150	0.94 (0.33, 2.71)	0.909	33.9	0.000 (-0.033, 0.033)	0.990	39.3
Αριθμός συμμετεχόντων > 500	7	845/36436	850/36334	1.02 (0.88, 1.18)	0.836	52.0	0.000 (-0.003, 0.003)	0.861	50.3
Χρήση στατινών κατά την ένταξη > 50%	3	452/11623	513/11593	0.87 (0.74, 1.01)	0.075	22.5	-0.006 (-0.011, -0.001)	0.018	0.0
Διάρκεια μελέτης (έτη): 1 - 2	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Διάρκεια μελέτης (έτη): 2 - 2.9	3	5/177	4/177	1.25 (0.29, 5.32)	0.764	4.2	0.004 (-0.035, 0.044)	0.830	21.3
Διάρκεια μελέτης (έτη): 3 - 3.9	1	122/3494	103/3481	1.18 (0.91, 1.53)	0.209	-	0.005 (-0.003, 0.014)	0.208	-
Διάρκεια μελέτης (έτη): 4 - 4.9	3	181/7489	209/7394	0.92 (0.66, 1.27)	0.602	57.2	-0.002 (-0.012, 0.007)	0.608	65.8
Διάρκεια μελέτης (έτη): 5+	3	542/25453	538/25459	1.04 (0.87, 1.25)	0.658	49.6	0.001 (-0.002, 0.004)	0.490	33.6

Συντομογραφίες: ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, EPA: eicosapentaenoic acid - εικοσαπεντανοϊκό οξύ, ΔΑΚ: διαφορά απόλυτου κινδύνου, ΣΚ: σχετικός κίνδυνος.

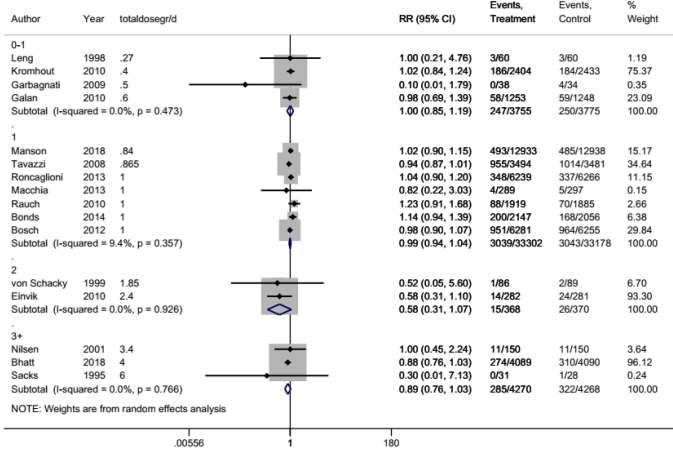
Σημειώσεις: Τιμές με έντονη γραφή υποδεικνύουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

Πίνακας Α4: Μετα-παλινδρόμηση με τα επίπεδα δόσης EPA (ανά 1 g) για τη συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 σε σύγκριση με εικονική θεραπεία και των κύριων καρδιαγγειακών εκβάσεων.

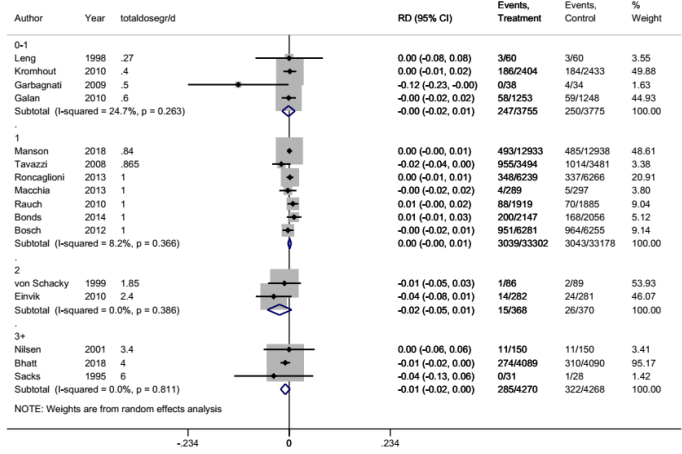
Έκβαση	Αριθμός μελετών	ΣΚ (95% ΔΕ)	Τιμή P
Ολική θνησιμότητα	14	0.97 (0.82, 1.02)	0.213
Καρδιακός θάνατος	11	0.95 (0.89, 1.02)	0.147
Αιφνίδιος θάνατος	7	0.92 (0.80, 1.04)	0.136
Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου	13	0.94 (0.85, 1.04)	0.191
Εγκεφαλικό επεισόδιο	9	0.90 (0.80, 1.01)	0.071

Συντομογραφίες: ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, EPA: eicosapentaenoic acid - εικοσαπεντανοϊκό οξύ, ΣΚ: σχετικός κίνδυνος.

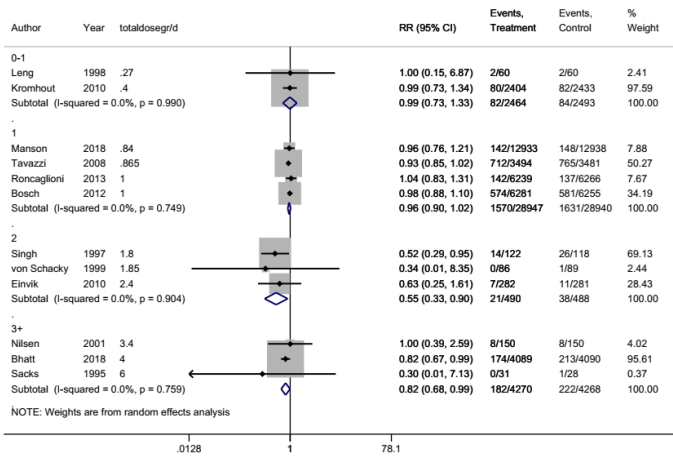
All-cause mortality (RR)



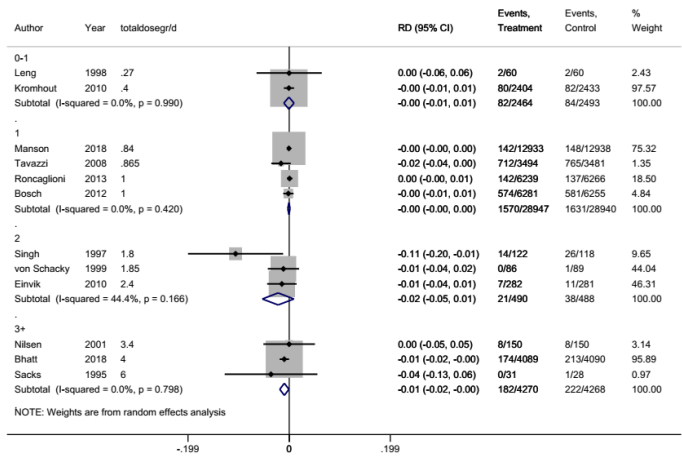
All-cause mortality (RD)



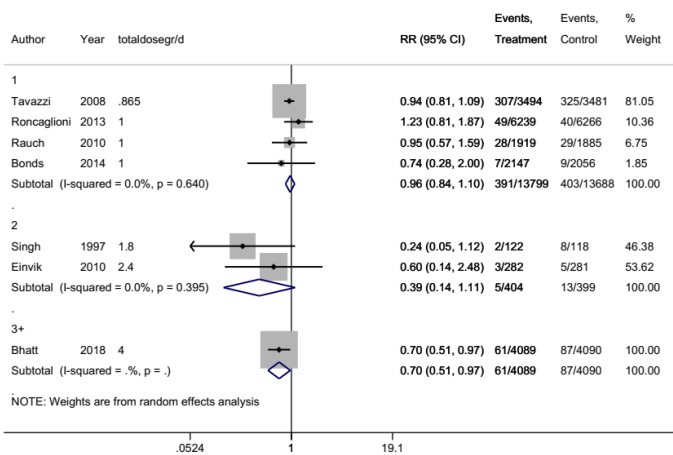
Cardiac death (RR)



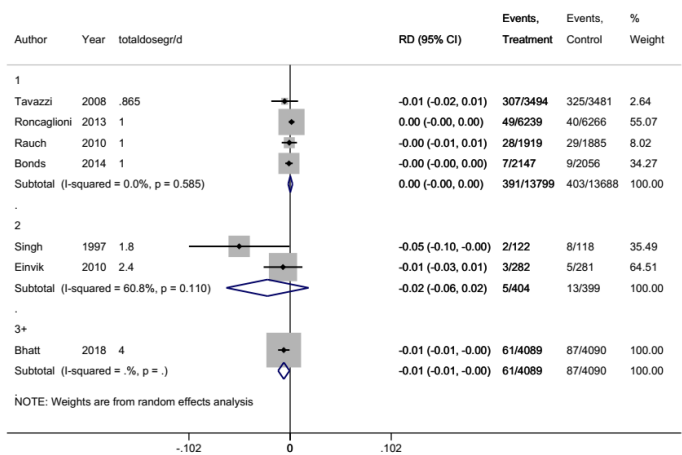
Cardiac death (RD)



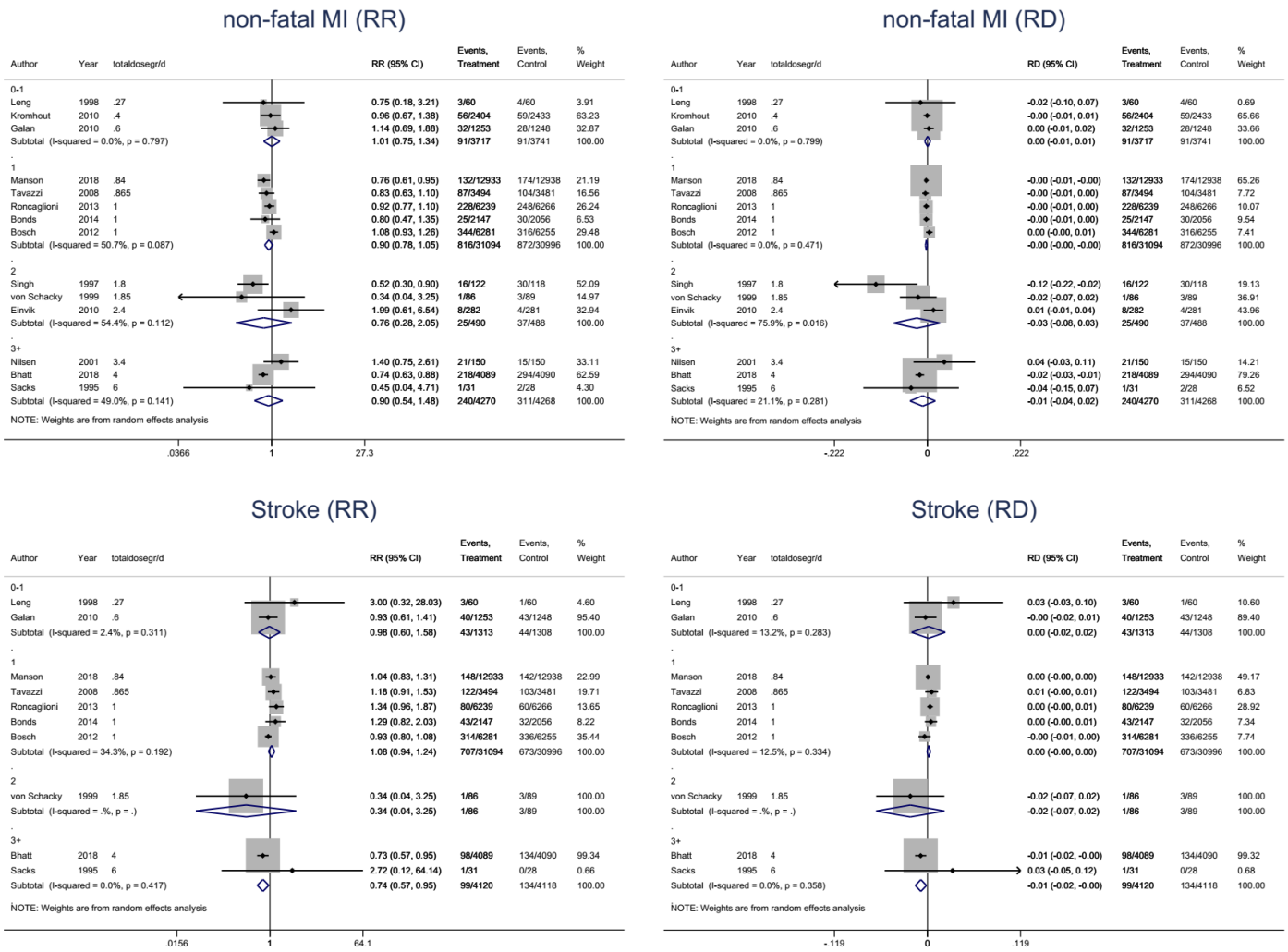
Sudden death (RR)



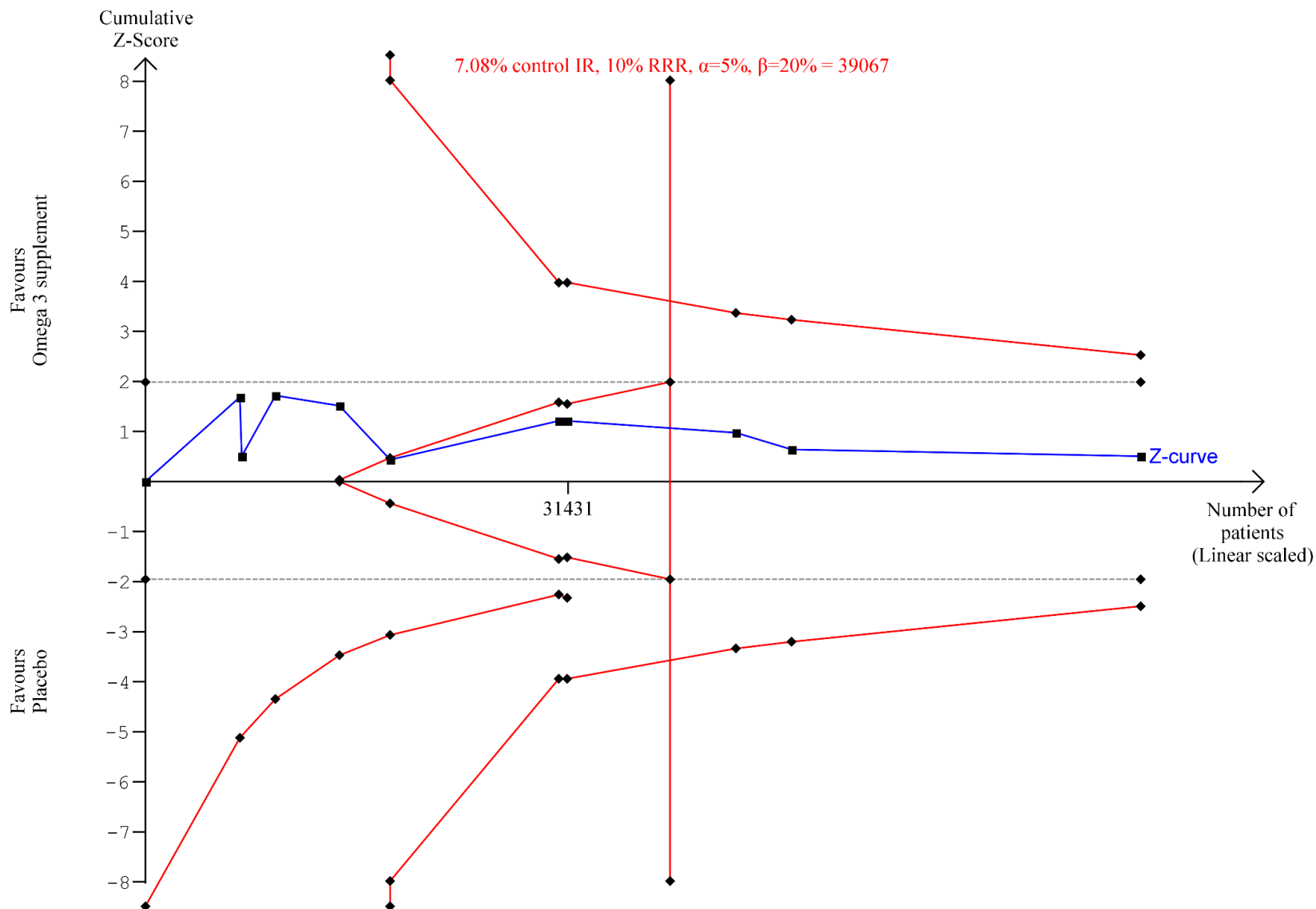
Sudden death (RD)



Εικόνα Α1: Δενδροδιαγράμματα ανά δοσολογικό σχήμα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τη συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 σε σύγκριση με εικονική θεραπεία των κύριων καρδιαγγειακών εκβάσεων.

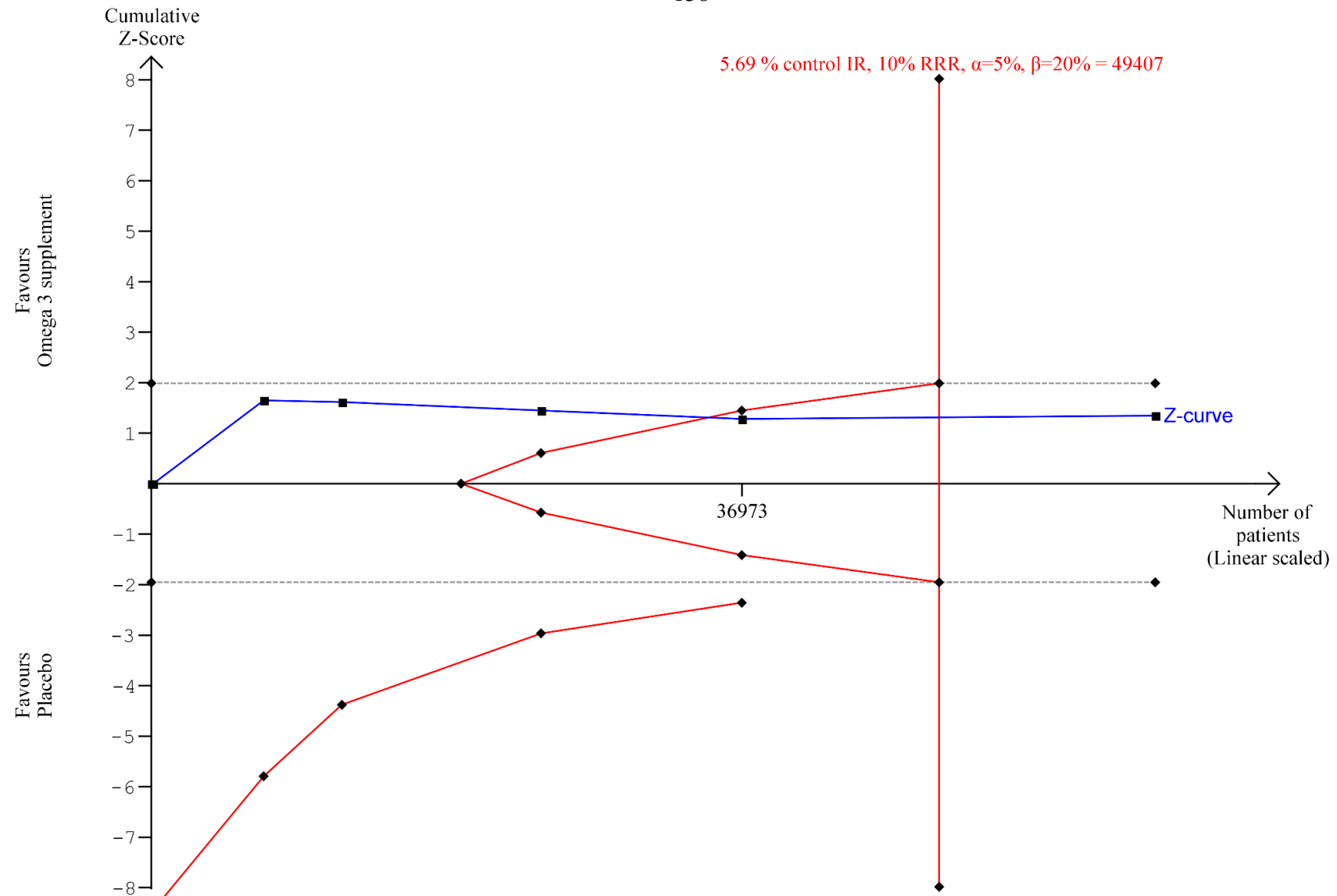


Εικόνα Α1 (συνέχεια): Δενδροδιαγράμματα ανά δοσολογικό σχήμα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τη συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 σε σύγκριση με εικονική θεραπεία των κύριων καρδιαγγειακών εκβάσεων.



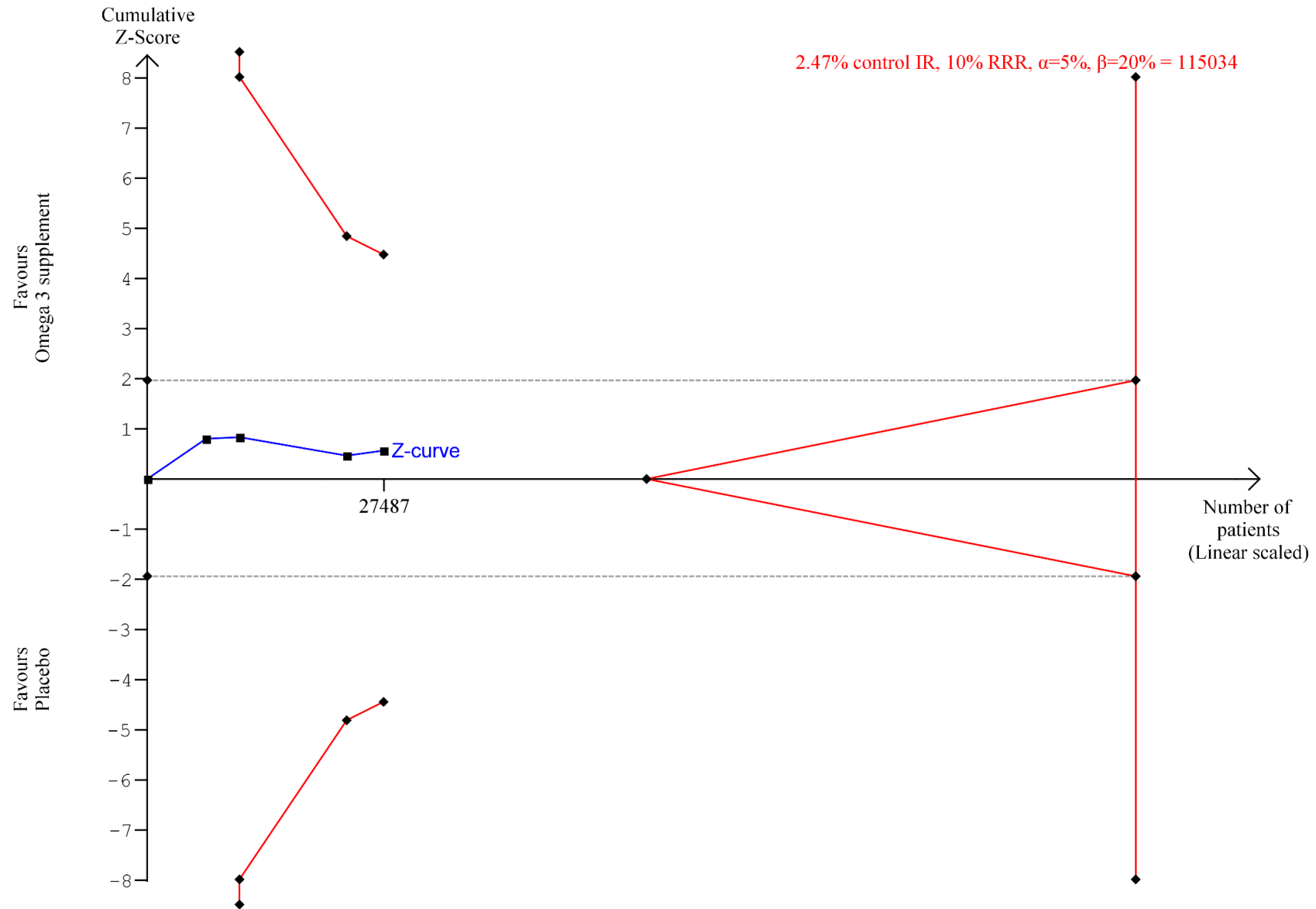
Εικόνα Α2: Διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών (Trial Sequential Analysis [TSA]) και το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας για την παρατήρηση μείωσης κατά 10% του σχετικού κινδύνου της ολικής θνησιμότητας για χαμηλότερες δόσεις (≤ 1 κάψουλα/ημέρα) συμπληρωμάτων διατροφής ω -3 με ποσοστό εκβάσεων στην ομάδα ελέγχου 7.08%, 5% σφάλμα τύπου I και 80% ισχύ.

Σημειώσεις: Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει την αθροιστική οριακή τιμή Z, οι κόκκινες γραμμές τα διαδοχικά όρια παρακολούθησης και η κατακόρυφη κόκκινη γραμμή το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας.



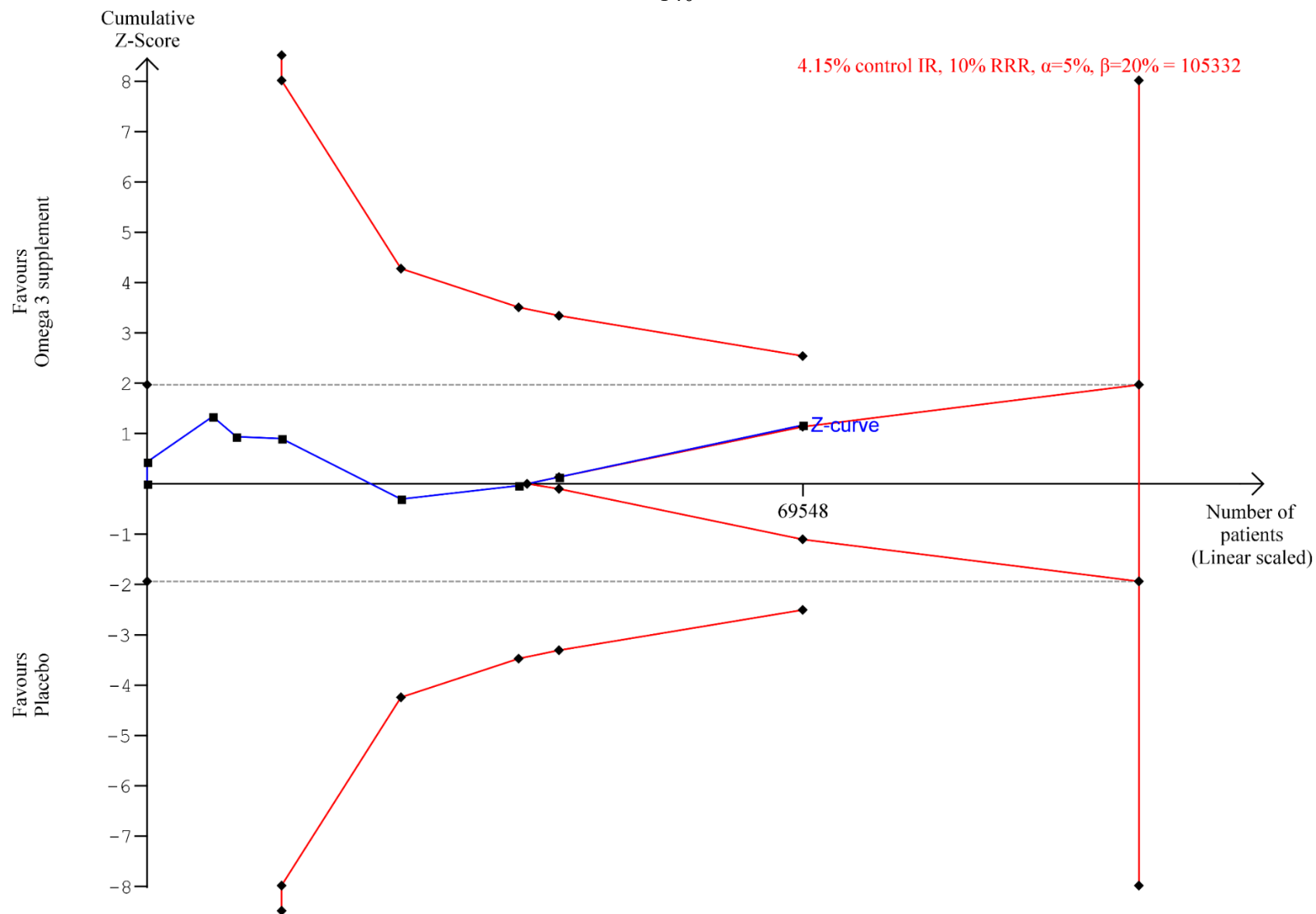
Εικόνα A3: Διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών (Trial Sequential Analysis [TSA]) και το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας για την παρατήρηση μείωσης κατά 10% του σχετικού κινδύνου καρδιακού θανάτου για χαμηλότερες δόσεις (≤ 1 κάψουλα/ημέρα) συμπληρωμάτων διατροφής ω -3 με ποσοστό εκβάσεων στην ομάδα ελέγχου 5.69%, 5% σφάλμα τύπου I και 80% ισχύ.

Σημειώσεις: Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει την αθροιστική οριακή τιμή Z, οι κόκκινες γραμμές τα διαδοχικά όρια παρακολούθησης και η κατακόρυφη κόκκινη γραμμή το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας.



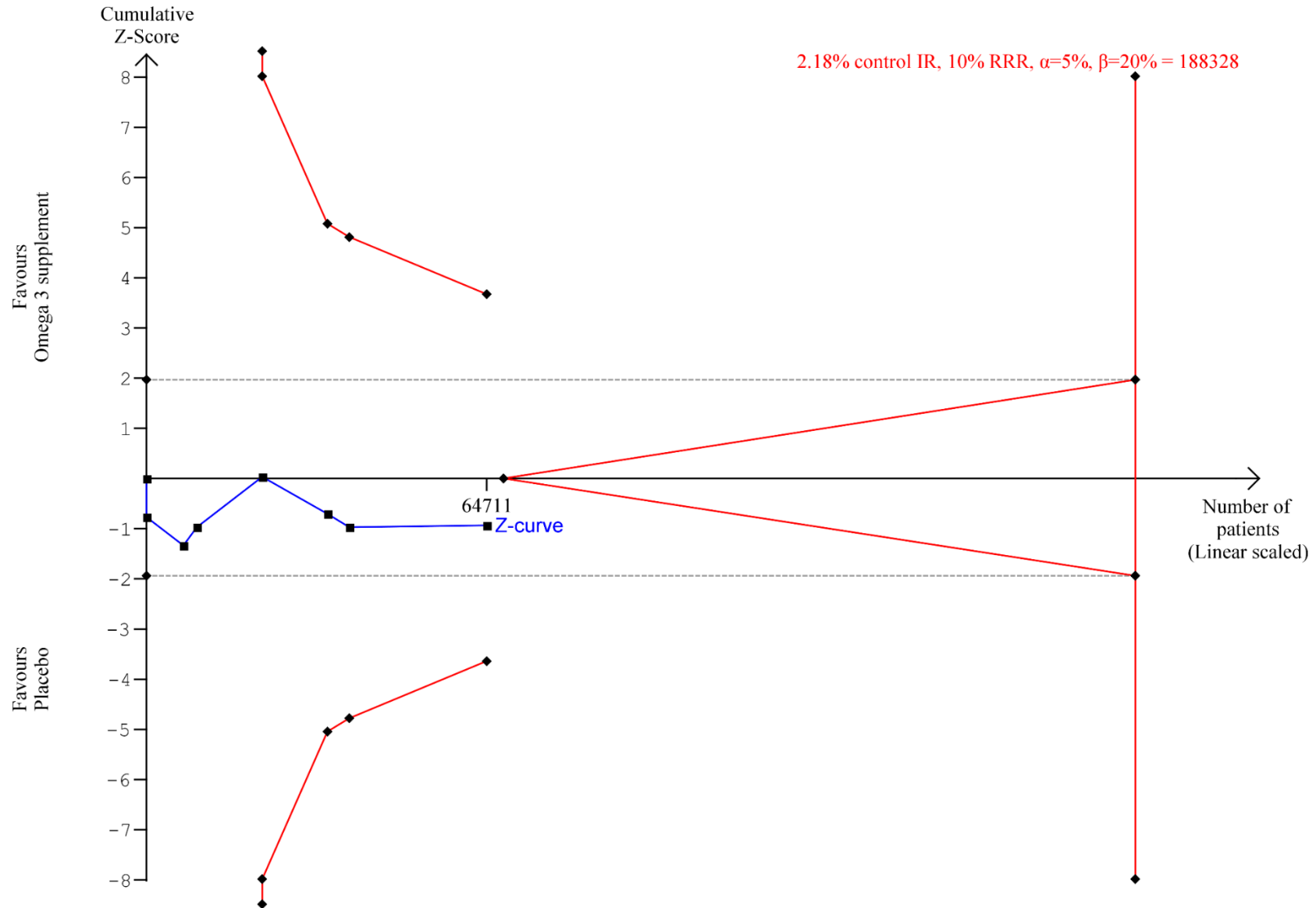
Εικόνα Α4: Διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών (Trial Sequential Analysis [TSA]) και το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας για την παρατήρηση μείωσης κατά 10% του σχετικού κινδύνου αιφνίδιου θανάτου για χαμηλότερες δόσεις (≤ 1 κάψουλα/ημέρα) συμπληρωμάτων διατροφής ω -3 με ποσοστό εκβάσεων στην ομάδα ελέγχου 2.47%, 5% σφάλμα τύπου I και 80% ισχύ.

Σημειώσεις: Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει την αθροιστική οριακή τιμή Z, οι κόκκινες γραμμές τα διαδοχικά όρια παρακολούθησης και η κατακόρυφη κόκκινη γραμμή το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας.



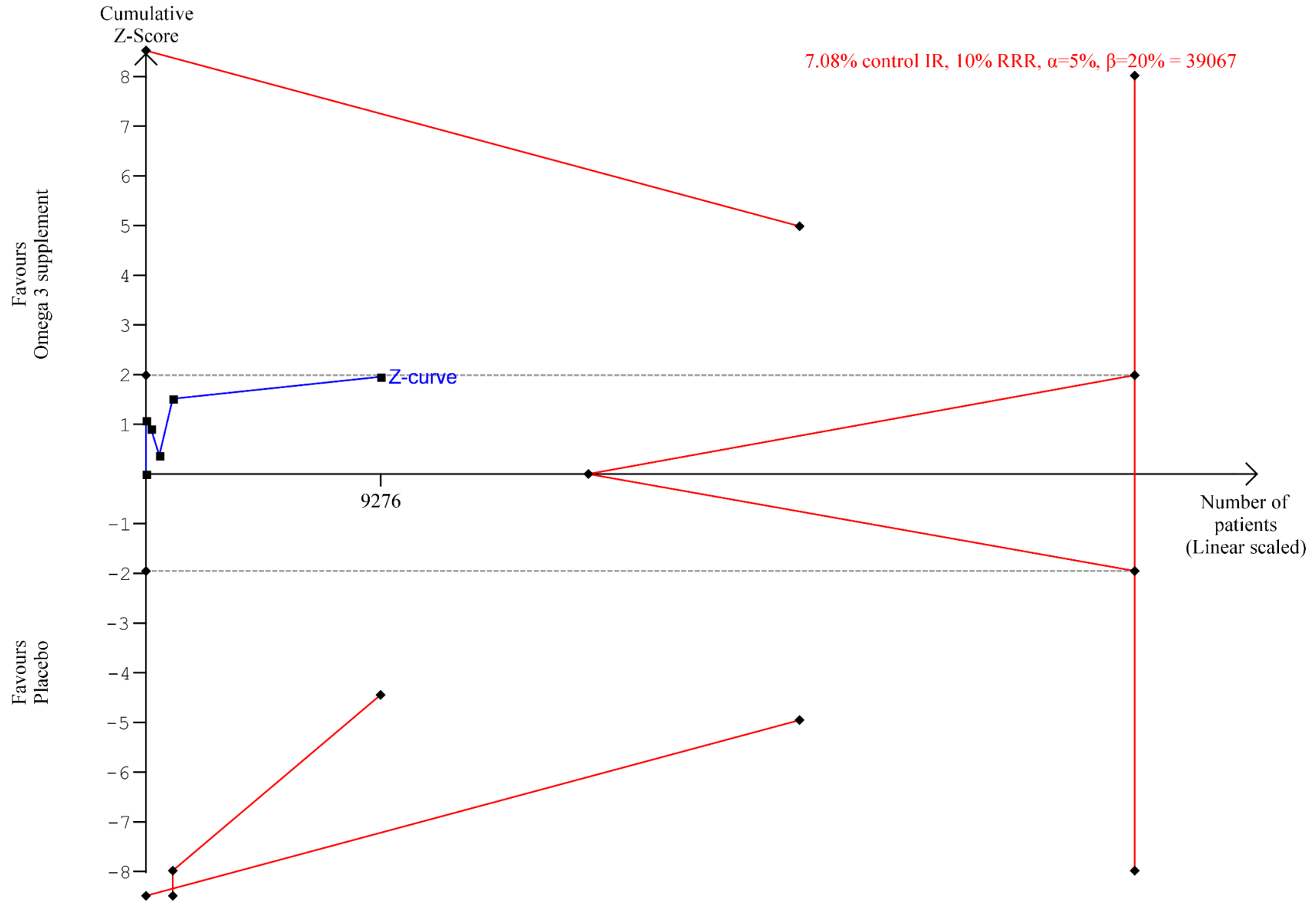
Εικόνα A5: Διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών (Trial Sequential Analysis [TSA]) και το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας για την παρατήρηση μείωσης κατά 10% του σχετικού κινδύνου μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου για χαμηλότερες δόσεις (≤ 1 κάψουλα/ημέρα) συμπληρωμάτων διατροφής ω-3 με ποσοστό εκβάσεων στην ομάδα ελέγχου 4.15%, 5% σφάλμα τύπου I και 80% ισχύ.

Σημειώσεις: Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει την αθροιστική οριακή τιμή Z, οι κόκκινες γραμμές τα διαδοχικά όρια παρακολούθησης και η κατακόρυφη κόκκινη γραμμή το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας.



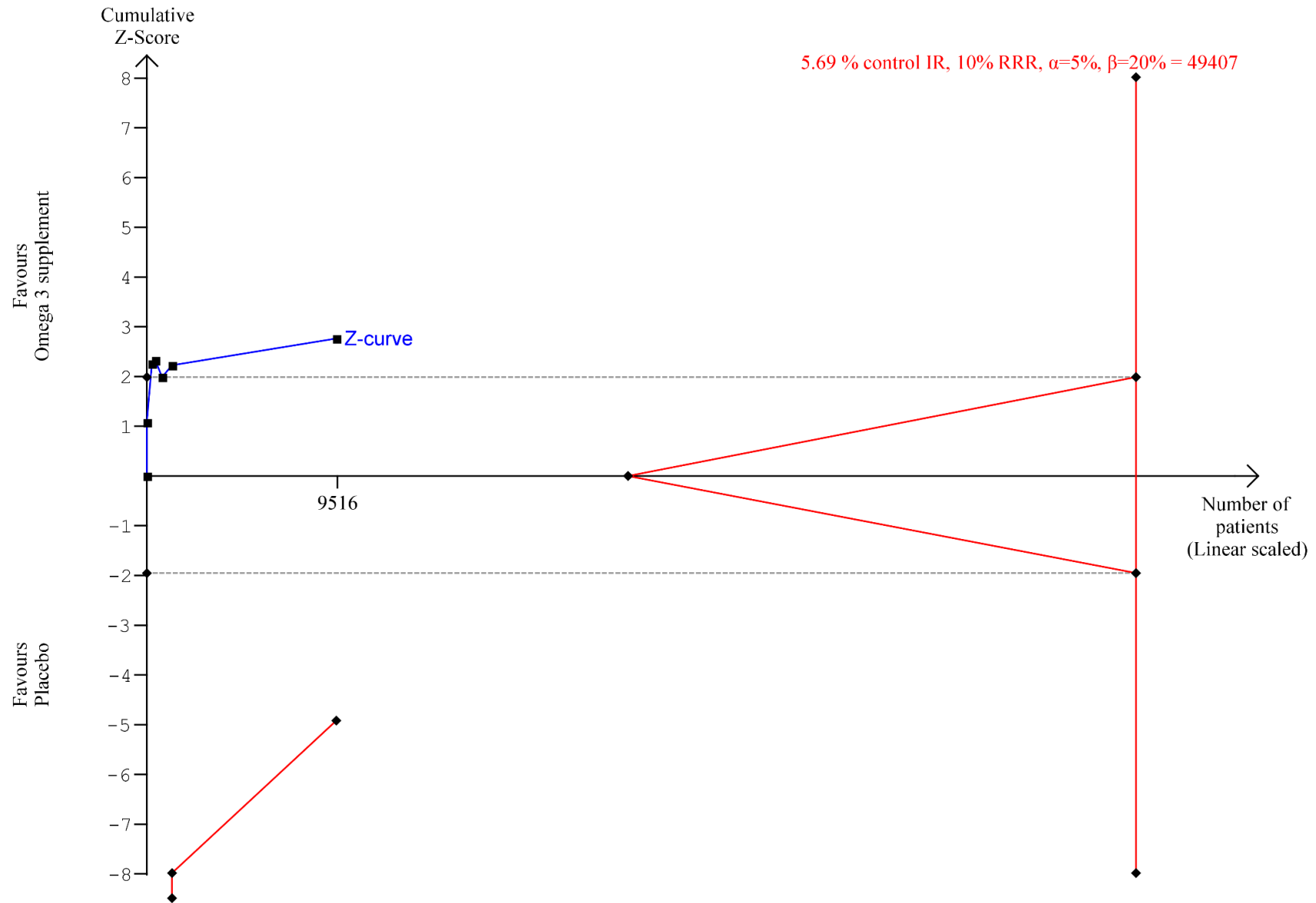
Εικόνα Α6: Διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών (Trial Sequential Analysis [TSA]) και το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας για την παρατήρηση μείωσης κατά 10% του σχετικού κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου για χαμηλότερες δόσεις (≤ 1 κάψουλα/ημέρα) συμπληρωμάτων διατροφής ω -3 με ποσοστό εκβάσεων στην ομάδα ελέγχου 2.18%, 5% σφάλμα τύπου I και 80% ισχύ.

Σημειώσεις: Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει την αθροιστική οριακή τιμή Z, οι κόκκινες γραμμές τα διαδοχικά όρια παρακολούθησης και η κατακόρυφη κόκκινη γραμμή το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας.



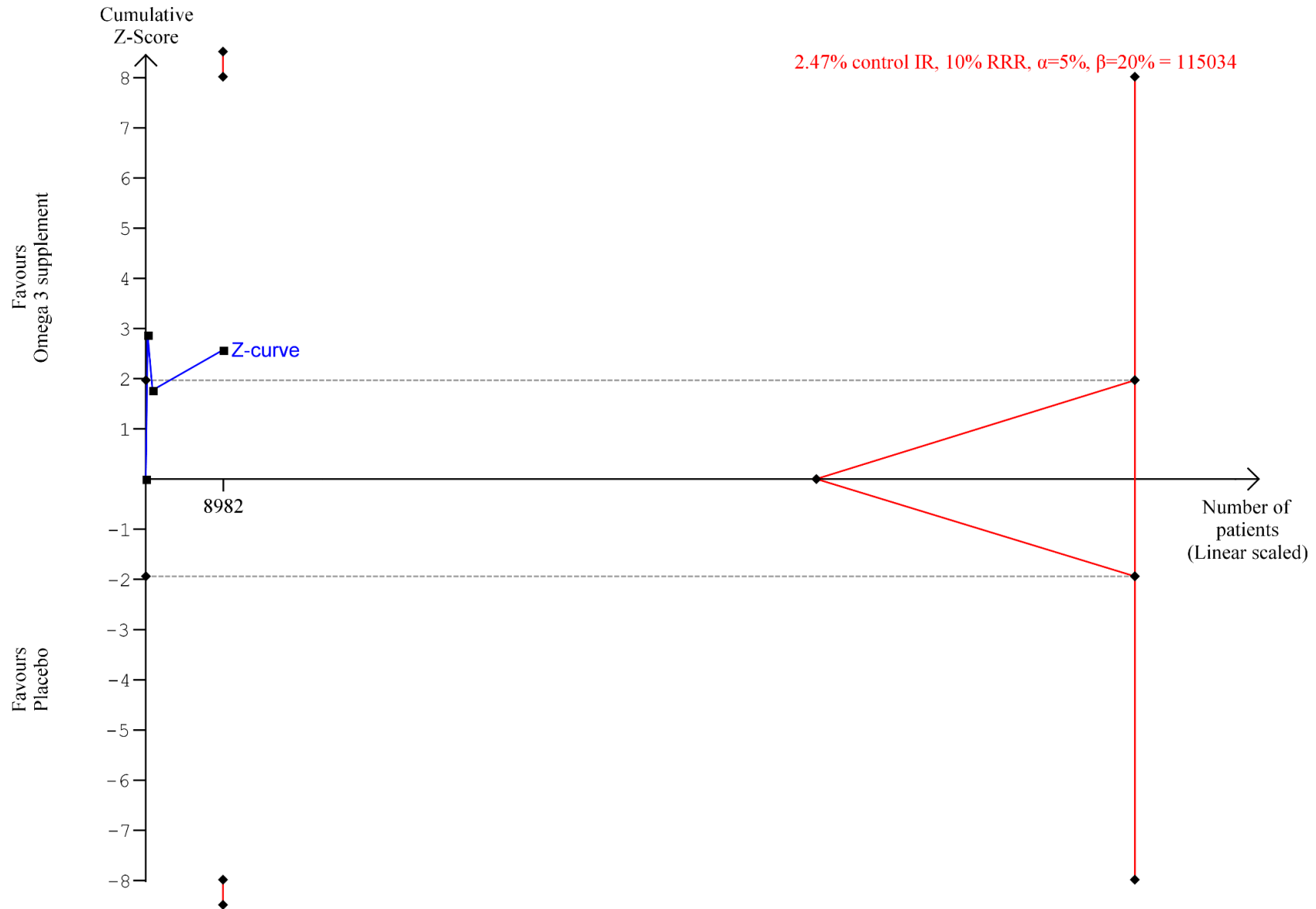
Εικόνα Α7: Διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών (Trial Sequential Analysis [TSA]) και το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας για την παρατήρηση μείωσης κατά 10% του σχετικού κινδύνου της ολικής θνησιμότητας για υψηλότερες δόσεις (≥ 2 κάψουλες/ημέρα) συμπληρωμάτων διατροφής ω -3 με ποσοστό εκβάσεων στην ομάδα ελέγχου 7.08%, 5% σφάλμα τύπου I και 80% ισχύ.

Σημειώσεις: Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει την αθροιστική οριακή τιμή Z, οι κόκκινες γραμμές τα διαδοχικά όρια παρακολούθησης και η κατακόρυφη κόκκινη γραμμή το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας.



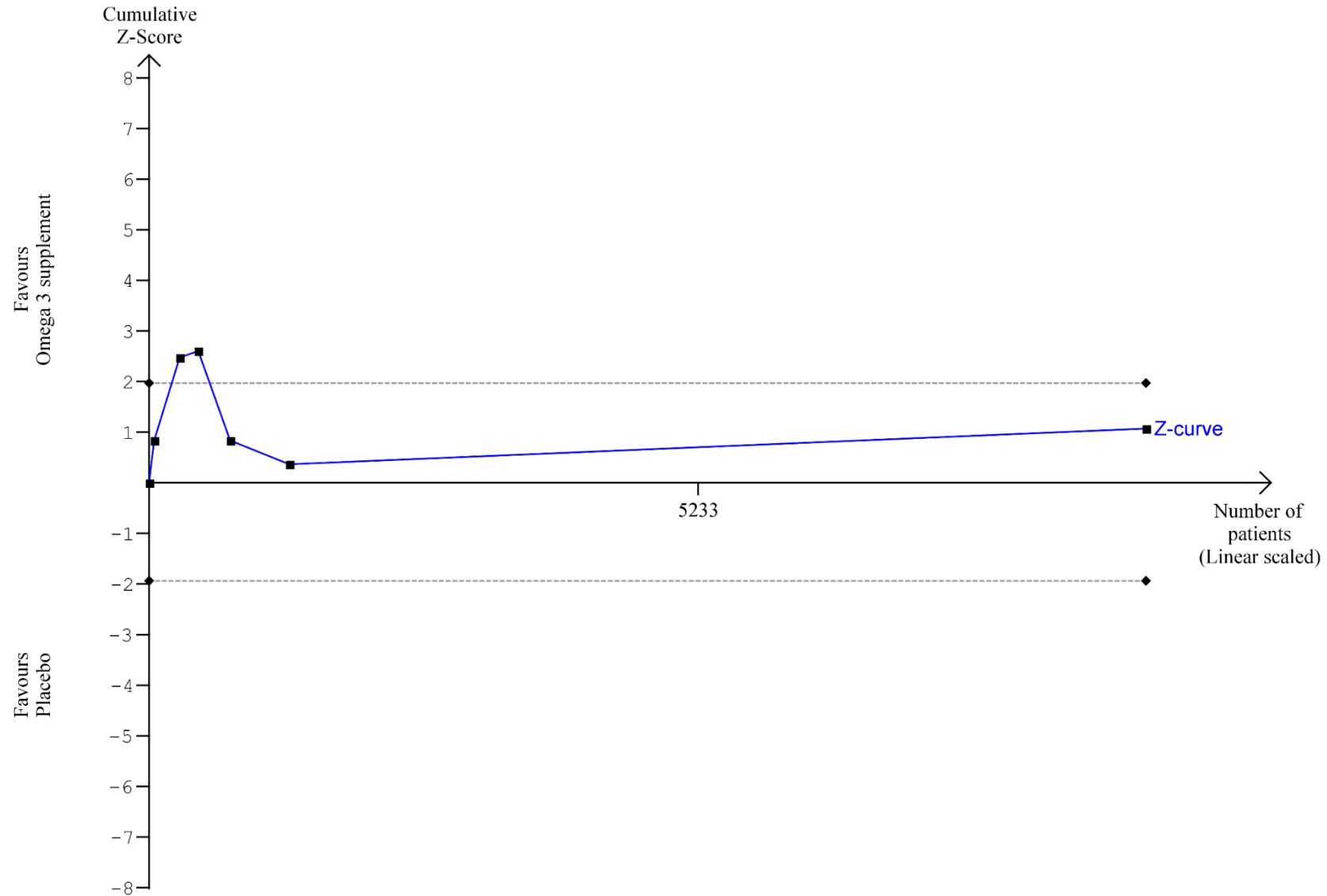
Εικόνα Α8: Διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών (Trial Sequential Analysis [TSA]) και το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας για την παρατήρηση μείωσης κατά 10% του σχετικού κινδύνου καρδιακού θανάτου για υψηλότερες δόσεις (≥ 2 κάψουλες/ημέρα) συμπληρωμάτων διατροφής ω -3 με ποσοστό εκβάσεων στην ομάδα ελέγχου 5.69%, 5% σφάλμα τύπου I και 80% ισχύ.

Σημειώσεις: Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει την αθροιστική οριακή τιμή Z, οι κόκκινες γραμμές τα διαδοχικά όρια παρακολούθησης και η κατακόρυφη κόκκινη γραμμή το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας.



Εικόνα Α9: Διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών (Trial Sequential Analysis [TSA]) και το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας για την παρατήρηση μείωσης κατά 10% του σχετικού κινδύνου αιφνίδιου θανάτου για υψηλότερες δόσεις (≥ 2 κάψουλες/ημέρα) συμπληρωμάτων διατροφής ω -3 με ποσοστό εκβάσεων στην ομάδα ελέγχου 2.47%, 5% σφάλμα τύπου I και 80% ισχύ.

Σημειώσεις: Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει την αθροιστική οριακή τιμή Z, οι κόκκινες γραμμές τα διαδοχικά όρια παρακολούθησης και η κατακόρυφη κόκκινη γραμμή το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας.



Εικόνα A10: Διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών (Trial Sequential Analysis [TSA]) και το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας για την παρατήρηση μείωσης κατά 10% του σχετικού κινδύνου μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου για υψηλότερες δόσεις (≥ 2 κάψουλες/ημέρα) συμπληρωμάτων διατροφής ω -3 με ποσοστό εκβάσεων στην ομάδα ελέγχου 4.15%, 5% σφάλμα τύπου I και 80% ισχύ.

Σημειώσεις: Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει την αθροιστική οριακή τιμή Z. Λόγω του ιδιαίτερα μικρού μεγέθους πραγματικής πληροφορίας σε σύγκριση με το εκτιμώμενο, τα διαδοχικά όρια παρακολούθησης δεν είναι εκτιμήσιμα. Το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας είναι 427295.



Εικόνα A11: Διαδοχική ανάλυση κλινικών δοκιμών (Trial Sequential Analysis [TSA]) και το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας για την παρατήρηση μείωσης κατά 10% του σχετικού κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου για υψηλότερες δόσεις (≥ 2 κάψουλες/ημέρα) συμπληρωμάτων διατροφής ω -3 με ποσοστό εκβάσεων στην ομάδα ελέγχου 2.18%, 5% σφάλμα τύπου I και 80% ισχύ.

Σημειώσεις: Η μπλε γραμμή αντιπροσωπεύει την αθροιστική οριακή τιμή Z, οι κόκκινες γραμμές τα διαδοχικά όρια παρακολούθησης και η κατακόρυφη κόκκινη γραμμή το απαιτούμενο μέγεθος πληροφορίας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

Πίνακας Β1: Περιγραφή της βάσης τεκμηρίων των 15 κορυφαίων σε πωλήσεις φαρμάκων, με βάση τις ενδείξεις για τις οποίες έχουν λάβει έγκριση και το έτος λήψης της έγκρισης.

Σειρά κατάταξης βάσει των εσόδων του έτους 2018	Δραστική ουσία	Μηχανισμός δράσης	Κατηγοριοποίηση ενδείξεων	Εγκεκριμένες ενδείξεις	Έτος έγκρισης (EMA/FDA)*	Τύπος μελέτης που συμπεριλήφθηκε στην αξιολόγηση
1	Adalimumab	Ανταγωνιστής του TNFα	Ρευματολογία	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ανεπαρκής απόκριση σε DMARD)	2003/2002	Μετα-ανάλυση
1	Adalimumab	Ανταγωνιστής του TNFα	Ρευματολογία	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (μη προηγούμενη χρήση DMARD)	2005/2002	Μετα-ανάλυση
1	Adalimumab	Ανταγωνιστής του TNFα	Ρευματολογία	Ψωριασική αρθρίτιδα	2005/2005	Μετα-ανάλυση
1	Adalimumab	Ανταγωνιστής του TNFα	Ρευματολογία	Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (με ή χωρίς αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα)	2006/2006	Μετα-ανάλυση
1	Adalimumab	Ανταγωνιστής του TNFα	Γαστρεντερολογία	Νόσος του Crohn (σε ενήλικες ή παιδιά)	2007/2007	Μετα-ανάλυση
1	Adalimumab	Ανταγωνιστής του TNFα	Δερματολογία	Ψωρίαση	2007/2008	Μετα-ανάλυση
1	Adalimumab	Ανταγωνιστής του TNFα	Ρευματολογία	Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα	2008/2008	ΤΚΔ
1	Adalimumab	Ανταγωνιστής του TNFα	Γαστρεντερολογία	Ελκώδης κολίτιδα	2012/2012	Μετα-ανάλυση
1	Adalimumab	Ανταγωνιστής του TNFα	Δερματολογία	Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας	2014/-	ΤΚΔ
1	Adalimumab	Ανταγωνιστής του TNFα	Ρευματολογία	Διαπητητική ιδρωταδενίτιδα	2015/2015	Μετα-ανάλυση
1	Adalimumab	Ανταγωνιστής του TNFα	Οφθαλμολογία	Ραγοειδίτιδα (σε ενήλικες ή παιδιά)	2016/2016	Μετα-ανάλυση
2	Apixaban	Αναστολέας του παράγοντα Χα	Καρδιολογία	Πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	2011/2014	Μετα-ανάλυση
2	Apixaban	Αναστολέας του παράγοντα Χα	Καρδιολογία	Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή	2012/2012	Μετα-ανάλυση
2	Apixaban	Αναστολέας του παράγοντα Χα	Καρδιολογία	Θεραπεία και πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής	2014/2014	ΤΚΔ
3	Lenalidomide	Ανοσορρύθμιση	Αιματολογία	Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα	2013/2005	ΤΚΔ
3	Lenalidomide	Ανοσορρύθμιση	Αιματολογία	Πολλαπλό μυέλωμα (προηγούμενος αντιμετωπισμένο), + dexamethasone	2007/2006	Μετα-ανάλυση
3	Lenalidomide	Ανοσορρύθμιση	Αιματολογία	Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (υποτροπιάζον ή ανθεκτικό)	2016/2013	ΤΚΔ
3	Lenalidomide	Ανοσορρύθμιση	Αιματολογία	Πολλαπλό μυέλωμα (νεοδιαγνωσθέν, μη κατάλληλο για αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων), συνδυαστική θεραπεία	2019/2015	Μετα-ανάλυση
3	Lenalidomide	Ανοσορρύθμιση	Αιματολογία	Πολλαπλό μυέλωμα (νεοδιαγνωσθέν και υποβεβλημένο σε αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων), συντήρησης θεραπείας	2017/2017	Μετα-ανάλυση
3	Lenalidomide	Ανοσορρύθμιση	Αιματολογία	Θυλακώδες λέμφωμα/ λέμφωμα οριακής ζώνης, (προηγούμενος αντιμετωπισμένο) σε συνδυασμό με rituximab	2019/2019	ΤΚΔ
4	Nivolumab	mAb PD1	Oncology	Μελάνωμα (προχωρημένο / μεταστατικό), μονοθεραπεία	2015/2014	Μετα-ανάλυση

4	Nivolumab	mAb PD1	Ογκολογία	Μελάνωμα (προχωρημένο / μεταστατικό), σε συνδυασμό με ipilimumab	2016/2015	Μετα-ανάλυση
4	Nivolumab	mAb PD1	Ογκολογία	Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (τοπικά προχωρημένος / μεταστατικός)	2015/2015	Μετα-ανάλυση
4	Nivolumab	mAb PD1	Ογκολογία	Καρκίνωμα νεφρών (προχωρημένο), μονοθεραπεία	2016/2015	TKΔ
4	Nivolumab	mAb PD1	Ογκολογία	Κλασικό λέμφωμα Hodgkin (υποτροπιάζον / ανθεκτικό)	2016/2016	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
4	Nivolumab	mAb PD1	Ογκολογία	Καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (υποτροπιάζων / μεταστατικός)	2017/2016	TKΔ
4	Nivolumab	mAb PD1	Ογκολογία	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα	-/2017	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
4	Nivolumab	mAb PD1	Ογκολογία	Ουροθηλιακό καρκίνωμα (προχωρημένο / μεταστατικό)	2017/2017	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
4	Nivolumab	mAb PD1	Ογκολογία	Καρκίνος του παχέος εντέρου (μεταστατικός, με μικροδορυφορική αστάθεια ή ανεπαρκή επιδιόρθωση του γονιδιώματος)	-/2017	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
4	Nivolumab	mAb PD1	Ογκολογία	Επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα συμμετοχή των λεμφαδένων ή μεταστατικό, υποβεβλημένο σε πλήρη εξαίρεση)	2018/2017	TKΔ
4	Nivolumab	mAb PD1	Ογκολογία	Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (μεταστατικός)	-/2018	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
4	Nivolumab	mAb PD1	Ογκολογία	Καρκίνωμα νεφρών (προχωρημένο, ενδιάμεσου/ υψηλού κινδύνου), σε συνδυασμό με ipilimumab	2019/2018	TKΔ
5	Pembrolizumab	mAb PD1	Ογκολογία	Μελάνωμα (προχωρημένο / μεταστατικό)	2015/2014	Μετα-ανάλυση
5	Pembrolizumab	mAb PD1	Ογκολογία	Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (μεταστατικός)	2016/2015	Μετα-ανάλυση
5	Pembrolizumab	mAb PD1	Ογκολογία	Καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (ανεγχείρητος υποτροπιάζων / μεταστατικός)	2018/2016	TKΔ
5	Pembrolizumab	mAb PD1	Ογκολογία	Κλασικό λέμφωμα Hodgkin (υποτροπιάζον / ανθεκτικό)	2017/2017	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
5	Pembrolizumab	mAb PD1	Ογκολογία	Καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (ανεγχείρητος υποτροπιάζων / μεταστατικός)	2017/2017	TKΔ
5	Pembrolizumab	mAb PD1	Ογκολογία	Γαστρικός καρκίνος ή καρκίνος της γαστροοισοφαγικής συμβολής (υποτροπιάζων τοπικά προχωρημένος / μεταστατικός)	-/2017	TKΔ
5	Pembrolizumab	mAb PD1	Ογκολογία	Μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα Β-κυττάρων μεσοθωρακίου (υποτροπιάζον / ανθεκτικό)	-/2018	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
5	Pembrolizumab	mAb PD1	Ογκολογία	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (μη προηγούμενη χρήση sorafenib)	-/2018	TKΔ
5	Pembrolizumab	mAb PD1	Ογκολογία	Καρκίνωμα Κυττάρων Merkel (υποτροπιάζων τοπικά προχωρημένο / μεταστατικό)	-/2018	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
5	Pembrolizumab	mAb PD1	Ογκολογία	Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (υποτροπιάζων / μεταστατικός)	-/2018	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
5	Pembrolizumab	mAb PD1	Ογκολογία	Καρκίνος του ενδομητρίου (σε συνδυασμό με lenvatinib)	-/2018	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
5	Pembrolizumab	mAb PD1	Ογκολογία	Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (μεταστατικός)	/2019	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
5	Pembrolizumab	mAb PD1	Ογκολογία	Καρκίνος του οισοφάγου (πλακωδών κυττάρων, υποτροπιάζων τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός)	-/2019	TKΔ
5	Pembrolizumab	mAb PD1	Ογκολογία	Καρκίνωμα νεφρών (προχωρημένο, σε συνδυασμό με axitinib)	2019/2019	TKΔ
5	Pembrolizumab	mAb PD1	Ογκολογία	Καρκίνος της ουροδόχου κύστης ο οποίος δεν ανταποκρίνεται σε BCG)	-/2020	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
6	Etanercept	Ανταγωνιστής του TNFα	Ρευματολογία	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ανεπαρκής απόκριση σε DMARD)	2000/1998	Μετα-ανάλυση
6	Etanercept	Ανταγωνιστής του TNFα	Ρευματολογία	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (μη προηγούμενη χρήση DMARD)	2000/1998	Μετα-ανάλυση

6	Etanercept	Ανταγωνιστής του TNFα	Ρευματολογία	Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα	2000/1999	TKΔ
6	Etanercept	Ανταγωνιστής του TNFα	Ρευματολογία	Ψωριασική αρθρίτιδα	2002/2002	Μετα-ανάλυση
6	Etanercept	Ανταγωνιστής του TNFα	Ρευματολογία	Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα (με ή χωρίς αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα)	2004/2003	Μετα-ανάλυση
6	Etanercept	Ανταγωνιστής του TNFα	Δερματολογία	Ψωρίαση	2004/2004	Μετα-ανάλυση
6	Etanercept	Ανταγωνιστής του TNFα	Δερματολογία	Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας	2009/2016	TKΔ
7	Trastuzumab	mAb HER2	Ογκολογία	Καρκίνος του μαστού (HER2 +, μεταστατικός)	2000/1998	Μετα-ανάλυση
7	Trastuzumab	mAb HER2	Ογκολογία	Γαστρικός καρκίνος (HER2 +, μεταστατικός)	2010/2010	Μετα-ανάλυση
7	Trastuzumab	mAb HER2	Ογκολογία	Πρώιμος καρκίνος του μαστού (HER2 +, συμπληρωματική χημειοθεραπεία)	2011/-	Μετα-ανάλυση
7	Trastuzumab	mAb HER2	Ογκολογία	Πρώιμος καρκίνος του μαστού (εισαγωγική χημειοθεραπεία)	2011/2016	Μετα-ανάλυση
8	Bevacizumab	mAb VEGF	Ογκολογία	Καρκίνος του παχέος εντέρου (μεταστατικός)	2005/2004	Μετα-ανάλυση
8	Bevacizumab	mAb VEGF	Ογκολογία	Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (προχωρημένος / μεταστατικός)	2007/2006	Μετα-ανάλυση
8	Bevacizumab	mAb VEGF	Ογκολογία	Καρκίνος του μαστού (HER2-, μεταστατικός, σε συνδυασμό με + paclitaxel / capecitabine)	2007/Revoked approval	Μετα-ανάλυση
8	Bevacizumab	mAb VEGF	Ογκολογία	Καρκίνωμα νεφρών (προχωρημένο / μεταστατικό)	2007/2009	Μετα-ανάλυση
8	Bevacizumab	mAb VEGF	Ογκολογία	Γλοιοβλάστωμα (υποτροπιάζον)	-/2009	Μετα-ανάλυση
8	Bevacizumab	mAb VEGF	Ογκολογία	Επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών, καρκίνος των ωαγωγών, ή πρωτοπαθής καρκίνος του περιτοναίου (προχωρημένος / υποτροπιάζων)	2011/2014	Μετα-ανάλυση
8	Bevacizumab	mAb VEGF	Ογκολογία	Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (υποτροπιάζων / μεταστατικός)	2015/2014	TKΔ
9	Rituximab	mAb CD20	Αιματολογία	Θυλακιώδες λέμφωμα μη Hodgkin (CD20 +)	1998/1997	Μετα-ανάλυση
9	Rituximab	mAb CD20	Αιματολογία	Διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β κυττάρων μη Hodgkin	2002/2006	Μετα-ανάλυση
9	Rituximab	mAb CD20	Ρευματολογία	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ανεπαρκής ανταπόκριση σε DMARD), έναντι αντι-TNF	-/2006	Μετα-ανάλυση
9	Rituximab	mAb CD20	Ρευματολογία	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ανεπαρκής ανταπόκριση σε DMARD), έναντι methotrexate	2006/2006	TKΔ
9	Rituximab	mAb CD20	Αιματολογία	Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία	2009/2010	Μετα-ανάλυση
9	Rituximab	mAb CD20	Ρευματολογία	Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (ενήλικες)	2018/2011	Μετα-ανάλυση
9	Rituximab	mAb CD20	Αιματολογία	Μακροσφαιριναμία του Waldenström (σε συνδυασμό με ibrutinib)	-/2018	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
9	Rituximab	mAb CD20	Δερματολογία	Πέμφιγα	2019/2018	TKΔ
9	Rituximab	mAb CD20	Ρευματολογία	Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (παιδιά)	2020/2019	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
10	Rivaroxaban	Αναστολέας του παράγοντα Xa	Καρδιολογία	Πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	2008/2011	Μετα-ανάλυση
10	Rivaroxaban	Αναστολέας του παράγοντα Xa	Καρδιολογία	Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή	2011/2011	Μετα-ανάλυση
10	Rivaroxaban	Αναστολέας του παράγοντα Xa	Καρδιολογία	Θεραπεία και πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής	2012/2012	Μετα-ανάλυση
10	Rivaroxaban	Αναστολέας του παράγοντα Xa	Καρδιολογία	Μείωση του κινδύνου σημαντικών καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο ή περιφερική αρτηριακή νόσο (σε συνδυασμό με ασπιρίνη)	2018/2018	TKΔ
10	Rivaroxaban	Αναστολέας του παράγοντα Xa	Καρδιολογία	Πρόληψη θρόμβων αίματος σε ασθενείς με οξεία νόσο	-/2019	TKΔ

11	Aflibercept	Ανταγωνιστής του VEGF	Οφθαλμολογία	Νεοαγγειακή (υγρού τύπου) ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας	2012/2011	Μετα-ανάλυση
11	Aflibercept	Ανταγωνιστής του VEGF	Οφθαλμολογία	Οπτική δυσλειτουργία λόγω δευτεροπαθούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας από απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (κεντρική)	2013/-	Μετα-ανάλυση
11	Aflibercept	Ανταγωνιστής του VEGF	Οφθαλμολογία	Οπτική δυσλειτουργία λόγω διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας	2014/2014	Μετα-ανάλυση
11	Aflibercept	Ανταγωνιστής του VEGF	Οφθαλμολογία	Οπτική δυσλειτουργία λόγω δευτεροπαθούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας από απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (περιφερική)	2015/-	TKΔ
11	Aflibercept	Ανταγωνιστής του VEGF	Οφθαλμολογία	Οπτική δυσλειτουργία λόγω μυωπικής χοριοειδούς νεοαγγείωσης	2015/-	TKΔ
11	Aflibercept	Ανταγωνιστής του VEGF	Οφθαλμολογία	Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	-/2019	TKΔ
12	Infliximab	Ανταγωνιστής του TNFα	Γαστρεντερολογία	Νόσος του Crohn με παρουσία συριγγίων	1999/1998	TKΔ
12	Infliximab	Ανταγωνιστής του TNFα	Γαστρεντερολογία	Νόσος του Crohn, μέτρια έως σοβαρή	1999/1998	Μετα-ανάλυση
12	Infliximab	Ανταγωνιστής του TNFα	Ρευματολογία	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (μη προηγούμενη χρήση DMARD)	1999/1999	Μετα-ανάλυση
12	Infliximab	Ανταγωνιστής του TNFα	Ρευματολογία	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ανεπαρκής ανταπόκριση σε DMARD)	2001/1999	Μετα-ανάλυση
12	Infliximab	Ανταγωνιστής του TNFα	Ρευματολογία	Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα (με ή χωρίς αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα)	2003/2004	Μετα-ανάλυση
12	Infliximab	Ανταγωνιστής του TNFα	Ρευματολογία	Ψωριασική αρθρίτιδα	2004/2005	Μετα-ανάλυση
12	Infliximab	Ανταγωνιστής του TNFα	Δερματολογία	Ψωρίαση	2005/2006	Μετα-ανάλυση
12	Infliximab	Ανταγωνιστής του TNFα	Γαστρεντερολογία	Ελκώδης κολίτιδα	2006/2005	Μετα-ανάλυση
12	Infliximab	Ανταγωνιστής του TNFα	Γαστρεντερολογία	Παιδιατρική νόσος του Crohn	2007/2006	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
12	Infliximab	Ανταγωνιστής του TNFα	Γαστρεντερολογία	Παιδιατρική ελκώδης κολίτιδα	2012/2011	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
13	PCV 13	Ανοσοποίηση	Ανοσολογία	Πρόληψη διεισδυτικής νόσου και οξείας μέσης ωτίτιδας (≤ 5 ετών)	2009/2010	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
13	PCV 13	Ανοσοποίηση	Ανοσολογία	Πρόληψη πνευμονίας / διεισδυτικής νόσου (> 50 ετών)	2011/2012	TKΔ
13	PCV 13	Ανοσοποίηση	Ανοσολογία	Πρόληψη πνευμονίας / διεισδυτικής νόσου (6-17 ετών)	2012/2013	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
13	PCV 13	Ανοσοποίηση	Ανοσολογία	Πρόληψη πνευμονίας / διεισδυτικής νόσου (18-49 ετών)	2013/2016	Δεν εντοπίστηκε μετα-ανάλυση / TKΔ
14	Ustekinumab	mAb IL-12/IL-23 (p40)	Δερματολογία	Ψωρίαση	2009/2009	Μετα-ανάλυση
14	Ustekinumab	mAb IL-12/IL-23 (p40)	Ρευματολογία	Ψωριασική αρθρίτιδα	2013/2013	Μετα-ανάλυση
14	Ustekinumab	mAb IL-12/IL-23 (p40)	Δερματολογία	Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας	2015/2017	TKΔ
14	Ustekinumab	mAb IL-12/IL-23 (p40)	Γαστρεντερολογία	Νόσος του Crohn, μέτρια έως σοβαρή	2016/2016	Μετα-ανάλυση
14	Ustekinumab	mAb IL-12/IL-23 (p40)	Γαστρεντερολογία	Ελκώδης κολίτιδα, μέτρια έως σοβαρή	2019/2019	TKΔ
15	Pregabalin	Ανάλογο του GABA	Νευρολογία	Επιληψία	2004/2005	Μετα-ανάλυση
15	Pregabalin	Ανάλογο του GABA	Νευρολογία	Νευροπαθητικός πόνος	2006/2004	Μετα-ανάλυση
15	Pregabalin	Ανάλογο του GABA	Νευρολογία	Γενικευμένη διαταραχή άγχους	2006/-	Μετα-ανάλυση
15	Pregabalin	Ανάλογο του GABA	Νευρολογία	Ινομυαλγία	-/2007	Μετα-ανάλυση

Συντομογραφίες: BCG: Bacillus Calmette-Guerin, CD20: B-lymphocyte antigen CD20 - αντιγόνο Β-λεμφοκυττάρων CD20, DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drugs - αντιρευματικό φάρμακο τροποποιητικό της νόσου, EMA: European Medicines Agency - Ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων, FDA: United States Food & Drug Administration - οργανισμός ελέγχου τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ,

GABA: gamma-aminobutyric acid- γ-αμινοβουτυρικό οξύ - υποδοχέας ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2, IL: interleukin - ιντερλευκίνη, mAb: monoclonal antibodies - μονοκλωνικά αντισώματα, PCV: pneumococcal conjugate vaccine - συζευγμένο 13-δύναμο εμβόλιο πνευμονιόκοκκου, PD1: programmed cell death 1 - προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος 1, TNF: tumor necrosis factor - παράγοντας νέκρωσης όγκων, VEGF: vascular endothelial growth factor - αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, ΤΚΔ: τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή.

Σημειώσεις:

* Η έντονη γραφή υποδεικνύει το έτος πρώτης έγκρισης για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Πίνακας Β2: Αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων ή των επιμέρους τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (TKΔ) για τα 15 κορυφαία σε πωλήσεις φάρμακα ανά εγκεκριμένη ένδειξη, με βάση τους δείκτες ωφέλιμος ή επιβλαβής αριθμός ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν (Number Needed to Treat for Benefit / Harm - NNTB / NNTH) (κατάταξη σύμφωνα με τα έσοδα από τις πωλήσεις του 2018, ξεκινώντας από τα μεγαλύτερα).

Συγγραφέας, Έτος δημοσίευσης	Ένδειξη (Έτος έγκρισης) *	Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου	Έκβαση	Ομάδα εκβάσεων †	N ‡	Αριθμός εκβάσεων/Ατόμων		NNT (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Τιμή P	I ²
							Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου			
Singh JA, 2016	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ανεπαρκής απόκριση σε DMARD) [2002]	Adalimumab	MTX/DMARD+PBO	ACR 50	1	7	379/1034	67/640	3.98 (3.46, 4.7)	5.2*10 ⁻³⁸	62.2
		Adalimumab	MTX/DMARD+PBO	Αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών	2	5	61/989	25/607	62.76 NNTH (157.52, 26.17 NNTH)	MΣΣ	0.0
		Adalimumab	MTX+PBO	Καρκίνος	2	2	0/106	1/84	90 (20.04, 36.12 NNTH)	MΣΣ	0.0
Singh JA, 2017	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (μη προηγούμενη χρήση DMARD) [2002]	Adalimumab	MTX/DMARD+PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	3	26/361	27/345	97.47 (20.53, 35.48 NNTH)	MΣΣ	0.0
		Adalimumab	MTX+PBO	ACR 50	1	7	757/1423	544/1384	7.21 (5.72, 9.74)	5.2*10 ⁻¹⁴	82.6
		Adalimumab	MTX+PBO	Υφεση	1	6	465/1252	271/1221	6.71 (5.43, 8.77)	7.4*10 ⁻¹⁷	77.1
Lemos LLP, 2014	Ψωριασική αρθρίτιδα [2005]	Adalimumab	MTX+PBO	Αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών	2	6	94/1239	62/1209	41.67 NNTH (209.23 NNTH, 23.14 NNTH)	0.014	18.7
		Adalimumab	MTX+PBO	Καρκίνος	2	6	9/1348	11/1311	544.27 (112.78, 192.61 NNTH)	MΣΣ	0.0
		Adalimumab	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	5	73/881	72/870	20413.25 NNTH (39.56, 39.41 NNTH)	MΣΣ	26.2
Maxwell LJ, 2015	Αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (με ή χωρίς AS) [2006]	Adalimumab	PBO	ACR 20	1	2	108/202	31/211	2.57 (2.12, 3.26)	3.8*10 ⁻²⁰	78.1
		Adalimumab	PBO	ACR 50	1	2	67/202	7/211	3.34 (2.71, 4.34)	1.8*10 ⁻¹⁷	21.8
		Adalimumab	PBO	ACR 70	1	2	9/202	1/211	25.9 (14.65, 111.28)	0.011	91.5
Hazlewood GS, 2015	Νόσος του Crohn (σε ενήλικες ή παιδιά) [2007]	Adalimumab	PBO	ASAS 40 (12 ^η εβδομάδα)	1	2	185/437	25/222	3.22 (2.68, 4.02)	1.2*10 ⁻²²	39.4
		Adalimumab	PBO	ASAS μερική ύφεση	1	2	93/437	45/222	106.17 (14, 19.02 NNTH)	MΣΣ	96.7
		Adalimumab	PBO	Αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών	2	2	6/437	2/222	211.53 NNTH (76.13, 44.26 NNTH)	MΣΣ	55.1
Sbidian E, 2017	Ψωρίαση [2007]	Adalimumab	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	2	7/437	4/222	536.77 (43.69, 52.18 NNTH)	MΣΣ	0.0
		Adalimumab	PBO	Υφεση (επαγωγή)	1	3	96/451	24/263	8.57 (5.83, 16.18)	3.1*10 ⁻⁰⁵	0.0
		Adalimumab	PBO	Υφεση (διατήρηση)	1	4	189/455	35/278	3.59 (2.96, 4.55)	1.4*10 ⁻²⁰	0.0
Lovell DJ, 2008	Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα [2008]	Adalimumab	PBO	PASI 75	1	8	1518/2099	81/1100	1.55 (1.5, 1.62)	< 1*10 ⁻³⁸	0.0
		Adalimumab	PBO	PASI 90	1	8	1002/2099	30/1100	2.25 (2.14, 2.38)	< 1*10 ⁻³⁸	34.0
		Adalimumab	PBO	PGA 0/1	1	7	1346/2003	76/1048	1.69 (1.62, 1.77)	< 1*10 ⁻³⁸	0.0
Zhang ZM, 2016	Ελκώδης κολίτιδα [2012]	Adalimumab	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	8	43/2099	20/1100	426.74 NNTH (121.7, 77.5 NNTH)	MΣΣ	0.0
		Adalimumab+/-MTX	PBO+/-MTX	Παιδιατρική κλίμακα ACR 30	1	1	41/68	23/65	4.01 (2.42, 11.81)	3.0*10 ⁻⁰³	-
		Adalimumab+/-MTX	PBO+/-MTX	Παιδιατρική κλίμακα ACR 50	1	1	40/68	23/65	4.27 (2.5, 14.39)	5.3*10 ⁻⁰³	-
Papp K, 2017	Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας [2014]	Adalimumab	PBO	Παιδιατρική κλίμακα ACR 70	1	1	38/68	18/65	3.55 (2.26, 8.24)	5.8*10 ⁻⁰⁴	-
		Adalimumab	PBO+/-MTX	Παιδιατρική κλίμακα ACR 90	1	1	25/68	15/65	7.31 (3.44, 59.44 NNTH)	MΣΣ	-
		Adalimumab	PBO+/-MTX	Επιδείνωση νόσου	1	1	27/68	34/65	7.94 (3.4, 23.75 NNTH)	MΣΣ	-
Papp K, 2017	Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας [2014]	Adalimumab	PBO	Κλινική ύφεση (52 ^η εβδομάδα)	1	2	84/425	28/342	8.95 (6.28, 15.58)	4.1*10 ⁻⁰⁶	47.9
		Adalimumab	PBO	Κλινική ανταπόκριση (52 ^η εβδομάδα)	1	2	130/425	62/342	8.05 (5.41, 15.68)	5.6*10 ⁻⁰⁵	0.0
		Adalimumab	PBO	Επώλωση των βλεννογόνων (52 ^η εβδομάδα)	1	2	113/425	53/342	9.28 (6.06, 19.82)	2.3*10 ⁻⁰⁴	0.0
Papp K, 2017	Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας [2014]	Adalimumab	PBO	Ανταπόκριση στο ερωτηματολόγιο IBD (52 ^η εβδομάδα)	1	2	130/425	52/342	6.13 (4.51, 9.57)	5.0*10 ⁻⁰⁸	0.0
		Adalimumab	PBO	Υφεση χωρίς χρήση στεροειδών (52 ^η εβδομάδα)	1	2	37/270	12/198	13.34 (7.78, 46.8)	6.1*10 ⁻⁰³	0.0
		Adalimumab	PBO	Κλινική ύφεση (8 ^η εβδομάδα)	1	3	99/685	46/472	20.24 (11.39, 90.96)	0.012	0.0
Papp K, 2017	Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας [2014]	Adalimumab	PBO	Κλινική ανταπόκριση (8 ^η εβδομάδα)	1	3	345/685	177/472	8.08 (5.5, 15.28)	3.1*10 ⁻⁰⁵	0.0
		Adalimumab	PBO	Επώλωση των βλεννογόνων (8 ^η εβδομάδα)	1	3	286/685	161/472	13.95 (7.76, 69.19)	0.014	12.4
		Adalimumab	PBO	Ανταπόκριση στο ερωτηματολόγιο IBD (8 ^η εβδομάδα)	1	2	224/425	200/342	13.82 NNTH (151.73 NNTH, 7.24 NNTH)	0.031	98.9
Papp K, 2017	Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας [2014]	Adalimumab	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	2	69/610	54/483	100.41 NNTH (35.9, 20.93 NNTH)	MΣΣ	0.0
		Adalimumab	MTX	PASI 75	1	1	39/77	12/37	5.49 (2.7, 181.64 NNTH)	MΣΣ	-
		Adalimumab	MTX	PASI 90	1	1	23/77	8/37	12.12 (4, 11.77 NNTH)	MΣΣ	-
Papp K, 2017	Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας [2014]	Adalimumab	MTX	PASI 100	1	1	11/77	1/37	8.63 (4.77, 45.84)	0.016	-
		Adalimumab	MTX	PGA 0	1	1	39/77	15/37	9.89 (3.39, 10.8 NNTH)	MΣΣ	-

Tchero S, 2019	Διαπυητική ιδρωταδενιτίδα [2015]	Adalimumab	MTX	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	1	6/77	2/37	41.9 NNTH (14.2, 8.46 NNTH)	MΣΣ	-		
		Adalimumab	PBO	Μείωση πόνου κατά 30%	1	3	81/221	54/208	9.09 (5.09, 42.03)	0.012	46.5		
		Adalimumab	PBO	Διακοπή της θεραπείας	2	3	6/367	8/366	182.65 (37.67, 64.11 NNTH)	MΣΣ	19.1		
Ming S, 2018	Ραγοειδίτιδα (σε ενήλικες ή παιδιά) [2016]	Adalimumab	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	3	9/367	10/366	361.75 (39.02, 49.75 NNTH)	MΣΣ	0.0		
		Adalimumab	PBO	Αποτυχία θεραπείας	1	3	121/284	163/248	4.6 (3.35, 7.36)	1.7*10 ⁻⁰⁷	10.2		
Caldeira D, 2017	Πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος [2011]	Arixaban	Enoxaparin	VTE όλων των αιτιών ή ολική θνησιμότητα	1	4	289/4193	434/4153	28.91 (21.62, 43.6)	6.0*10 ⁻⁰⁹	87.4		
		Arixaban	Enoxaparin	Μείζων VTE	1	4	50/4774	74/4719	190.24 (101.91, 1427.37)	0.024	51.6		
		Arixaban	Enoxaparin	Συμπτωματικός VTE ή θάνατος συσχετιζόμενος με VTE	1	4	32/5946	28/5933	1517.46 NNTH (530.22, 312.11 NNTH)	MΣΣ	0.0		
		Arixaban	Enoxaparin	Σοβαρή αιμορραγία	2	4	42/5924	54/5904	487.37 (188.63, 834.91 NNTH)	MΣΣ	30.7		
		Arixaban	Enoxaparin	Αιμορραγία στο σημείο του χειρουργείου	2	4	34/5924	41/5904	832.91 (245.08, 595.57 NNTH)	MΣΣ	0.0		
		Arixaban	Warfarin	Εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλα συστηματικά εμβολικά επεισόδια	1	2	212/9268	268/9155	158.55 (91.49, 593.49)	7.5*10 ⁻⁰³	48.1		
		Arixaban	Warfarin	Εγκεφαλικό επεισόδιο οποιουδήποτε τύπου	1	2	199/9268	253/9155	164.38 (94.58, 627.59)	7.9*10 ⁻⁰³	48.8		
		Arixaban	Warfarin	Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο	1	2	162/9268	177/9155	561.31 (175.96, 471.73 NNTH)	MΣΣ	30.0		
		Arixaban	Warfarin	Συστηματικά εμβολικά επεισόδια (εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος)	1	2	15/9268	17/9155	4447.1 (689.74, 999.92 NNTH)	MΣΣ	0.0		
		Arixaban	Warfarin	Έμφραγμα μυοκαρδίου	1	2	90/9268	102/9155	741.18 (232.85, 626.46 NNTH)	MΣΣ	0.0		
Bruins Slot KMH, 2018	Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή [2012]	Arixaban	Warfarin	Θνησιμότητα όλων των αιτιών	1	2	603/9268	669/9155	133.85 (67.56, 7192.41)	0.046	0.0		
		Arixaban	Warfarin	Σοβαρή αιμορραγία	2	2	327/9231	463/9127	66.5 (47.8, 109.21)	5.4*10 ⁻⁰⁷	0.0		
		Arixaban	Warfarin	Ενδοκρανιακές αιμορραγίες	2	2	52/9231	123/9127	127.95 (93.95, 200.52)	6.1*10 ⁻⁰⁸	0.0		
		Arixaban	Warfarin	Μη σημαντική κλινικά σχετική αιμορραγία	2	2	288/9231	418/9127	68.96 (49.82, 111.99)	3.4*10 ⁻⁰⁷	0.0		
		Arixaban	Enoxaparin	Υποτροπιάζων VTE ή θάνατος συσχετιζόμενος με VTE	1	1	59/2609	71/2635	230.9 (78.47, 245.02 NNTH)	MΣΣ	-		
		Arixaban	Enoxaparin	Θανατηφόρα πνευμονική εμβολή	1	1	1/2609	2/2635	2661.52 (599.54, 1091.12 NNTH)	MΣΣ	-		
		Arixaban	Enoxaparin	Μη θανατηφόρα πνευμονική εμβολή	1	1	27/2609	23/2635	617.23 NNTH (274.55, 145.29 NNTH)	MΣΣ	-		
		Arixaban	Enoxaparin	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	1	1	20/2609	33/2635	205.85 (97.42, 1823.17 NNTH)	MΣΣ	-		
		Arixaban	Enoxaparin	Θάνατος για τον οποίο δεν μπορούσε να αποκλειστεί πνευμονική εμβολή	1	1	11/2609	13/2635	1393.9 (228.85, 340.74 NNTH)	MΣΣ	-		
		Arixaban	Enoxaparin	Θάνατος	1	1	41/2676	52/2689	248.96 (90.92, 337.23 NNTH)	MΣΣ	-		
Angelli G, 2013	Θεραπεία και πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής [2014]	Arixaban	Enoxaparin	Σοβαρή αιμορραγία	2	1	15/2676	49/2689	79.26 (54.32, 146.54)	2.0*10 ⁻⁰⁵	-		
		Arixaban	Enoxaparin	Θανατηφόρα αιμορραγία	2	1	1/2676	2/2689	2702.13 (611.92, 1118.52 NNTH)	MΣΣ	-		
		Arixaban	Enoxaparin	Μη θανατηφόρα σοβαρή αιμορραγία	2	1	4/2676	14/2689	269.42 (147.05, 1605.97)	0.019	-		
		Arixaban	Enoxaparin	Οποιοδήποτε συμβάν αιμορραγίας	2	1	415/2689	695/2676	9.49 (7.88, 11.92)	7.6*10 ⁻²²	-		
		Arixaban	Enoxaparin	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	1	417/2676	410/2689	297.92 NNTH (62.62, 44.09 NNTH)	MΣΣ	-		
		Fenaux P, 2011	Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα [2005]	Lenalidomide	PBO	Απόκριση ερυθροειδούς	1	1	33/66	2/35	2.26 (1.71, 3.34)	1.3*10 ⁻⁰⁹	-
		Luo XW, 2018	Πολλαπλό μυέλωμα (προηγούμενος αντιμετωπισμένο), + dexamethasone [2006]	Lenalidomide	PBO	Κυτταρογενετική απόκριση	1	1	18/66	5/35	7.7 (3.47, 35.47 NNTH)	MΣΣ	-
				LEN+DEX	DEX	Επιβίωση	1	2	257/353	228/351	12.74 (6.82, 96.91)	0.024	0.0
		Treny M, 2016	Λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα (υποτροπιάζων ή ανθεκτικό) [2013]	LEN+DEX	DEX	Ποσοστό μη απόκρισης	1	2	139/353	274/351	2.58 (2.2, 3.12)	7.9*10 ⁻³⁰	0.0
				Lenalidomide	Επιλογή του ερευνητή	Αντικειμενική απόκριση	1	1	68/170	9/84	3.41 (2.55, 5.16)	6.7*10 ⁻⁰⁹	-
Lenalidomide	Επιλογή του ερευνητή			Πλήρης απόκριση και ανεπιβεβαίωτη πλήρης απόκριση	1	1	8/170	0/84	21.25 (11.93, 97.17)	0.012	-		
Lenalidomide	Επιλογή του ερευνητή			Μερική απόκριση	1	1	60/170	9/84	4.07 (2.91, 6.75)	8.1*10 ⁻⁰⁷	-		
Cao Y, 2019	Πολλαπλό μυέλωμα (νεοδιαγνωσθέν, μη κατάλληλο για ASCT), συνδυαστική θεραπεία [2015]	Lenalidomide	Επιλογή του ερευνητή	Σταθερή νόσος	1	1	50/170	44/84	4.35 NNTH (9.73 NNTH, 2.8 NNTH)	3.9*10 ⁻⁰⁴	-		
		Lenalidomide	Επιλογή του ερευνητή	Προοδευτική νόσος	1	1	34/170	26/84	9.13 (4.44, 161.61 NNTH)	MΣΣ	-		
		Lenalidomide	Επιλογή του ερευνητή	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4	3	1	267/381	257/388	26.03 NNTH (36.53, 9.6 NNTH)	MΣΣ	-		
		Lenalidomide+SOC	SOC	Επιβίωση	1	7	1010/1570	975/1600	29.81 (15.02, 1955.92)	0.047	33.5		

McCarthy PA, 2017	Πολλαπλό μνέλωμα (νεοδιαγνωσθέν και υποβελημένο σε ASCT), συντήρηση θεραπείας [2017]	Lenalidomide	PBO/Παρατήρηση	Επιβίωση	1	3	529/654	502/651	26.64 (12.3, 160.81 NNTH)	ΜΣΣ	66.7
Leonard JP, 2019	Θυλακιδώδες λέμφωμα/ λέμφωμα οριακής ζώνης, (προηγούμενος αντιμετωπισμένο) σε συνδυασμό με rituximab [2019]	Lenalidomide	PBO/Παρατήρηση	Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου	1	3	358/654	365/651	72.57 NNTH (28.22, 15.87 NNTH)	ΜΣΣ	95.2
		Lenalidomide+Rituximab	PBO+Rituximab	Επιβίωση	1	1	163/178	154/180	16.62 (7.95, 184.48 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Lenalidomide+Rituximab	PBO+Rituximab	Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου	1	1	110/178	65/180	3.89 (2.8, 6.38)	4.9*10 ⁻⁰⁷	-
		Lenalidomide+Rituximab	PBO+Rituximab	Ρυθμός αντικειμενικής απόκρισης	1	1	138/178	96/180	4.13 (2.97, 6.82)	6.4*10 ⁻⁰⁷	-
		Lenalidomide+Rituximab	PBO+Rituximab	Ρυθμός πλήρους απόκρισης	1	1	60/178	33/180	6.5 (4.11, 15.58)	7.6*10 ⁻⁰⁴	-
		Lenalidomide+Rituximab	PBO+Rituximab	Ρυθμός μερικής απόκρισης	1	1	78/178	63/180	11.34 (5.29, 79.15 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Lenalidomide+Rituximab	PBO+Rituximab	Σταθερή νόσος	1	1	20/178	55/180	5.18 NNTH (8.97 NNTH, 3.64 NNTH)	3.6*10 ⁻⁰⁶	-
		Lenalidomide+Rituximab	PBO+Rituximab	Προοδευτική νόσος	1	1	7/178	23/180	11.31 (6.9, 31.31)	2.2*10 ⁻⁰³	-
		Lenalidomide+Rituximab	PBO+Rituximab	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4	3	1	121/176	58/180	2.74 NNTH (3.72 NNTH, 2.16 NNTH)	1.3*10 ⁻¹³	-
Menshaw A, 2017, Wang X, 2017	Μελάνωμα (προχωρημένο / μεταστατικό), μονοθεραπεία [2014]	Nivolumab	SOC	Ρυθμός αντικειμενικής απόκρισης	1	4	288/962	101/885	5.42 (4.58, 6.66)	4.7*10 ⁻²⁶	93.9
Menshaw A, 2017, Wang X, 2017	Μελάνωμα (προχωρημένο / μεταστατικό), σε συνδυασμό με ipilimumab [2015]	Nivolumab	SOC	Ρυθμός πλήρους απόκρισης	1	2	20/330	2/255	17.11 (11.19, 36.34)	2.1*10 ⁻⁰⁴	29.0
		Nivolumab	SOC	Ρυθμός μερικής απόκρισης	1	3	212/646	83/570	5.28 (4.24, 7.01)	1.8*10 ⁻¹⁵	0.0
		Nivolumab	SOC	Προοδευτική νόσος	1	3	230/646	270/570	8.95 (5.98, 17.77)	7.9*10 ⁻⁰⁵	50.4
		Nivolumab	SOC	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥3	3	3	99/787	153/618	8.35 (6.16, 12.94)	3.3*10 ⁻⁰⁸	73.9
		Nivolumab+Ipilimumab	Ipilimumab	Ρυθμός αντικειμενικής απόκρισης	1	2	237/409	65/362	2.49 (2.15, 2.94)	8.3*10 ⁻³⁷	39.0
		Nivolumab+Ipilimumab	Ipilimumab	Ρυθμός πλήρους απόκρισης	1	2	57/409	7/362	8.78 (6.69, 12.78)	3.8*10 ⁻¹⁰	85.4
		Nivolumab+Ipilimumab	Ipilimumab	Ρυθμός μερικής απόκρισης	1	2	180/409	58/362	3.47 (2.86, 4.41)	3.7*10 ⁻²⁰	0.0
		Nivolumab+Ipilimumab	Ipilimumab	Προοδευτική νόσος	1	2	86/409	176/362	3.69 (2.97, 4.88)	6.8*10 ⁻¹⁶	0.0
		Nivolumab+Ipilimumab	Ipilimumab	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥3	3	2	223/407	96/357	3.56 NNTH (4.68 NNTH, 2.87 NNTH)	2.7*10 ⁻¹⁶	0.0
Xu Z, 2019	Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (τοπικά προχωρημένος / μεταστατικός) [2015]	Nivolumab	Docetaxel	Ρυθμός πλήρους απόκρισης	1	2	83/427	48/427	12.21 (7.7, 29.51)	8.3*10 ⁻⁰⁴	0.0
Motzer RJ, 2015	Καρκίνωμα νεφρών (προχωρημένο), μονοθεραπεία [2015]	Nivolumab	Docetaxel	Ρυθμός ελέγχου της νόσου	1	2	196/427	217/427	20.26 NNTH (57.51, 8.61 NNTH)	ΜΣΣ	78.6
		Nivolumab	Docetaxel	Πλήρης απόκριση	1	2	5/427	1/427	107.01 (46.69, 366.57 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
		Nivolumab	Docetaxel	Μερική απόκριση	1	2	78/427	47/427	13.78 (8.35, 39.37)	2.6*10 ⁻⁰³	0.0
		Nivolumab	Docetaxel	Σταθερή νόσος	1	2	113/427	169/427	7.62 NNTH (14.52 NNTH, 5.16 NNTH)	3.7*10 ⁻⁰⁵	63.6
		Nivolumab	Docetaxel	Προοδευτική νόσος	1	2	185/427	133/427	8.21 NNTH (17.36 NNTH, 5.37 NNTH)	2.0*10 ⁻⁰⁴	29.3
		Nivolumab	Docetaxel	Εξέλιξη της νόσου	1	2	282/427	259/427	18.6 NNTH (92.96, 8.46 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
		Nivolumab	Docetaxel	Συνολική διακοπή του φαρμάκου	2	2	354/427	395/427	10.41 (7.16, 19.05)	1.6*10 ⁻⁰⁵	0.0
		Nivolumab	Docetaxel	Τοξικότητα του φαρμάκου	2	2	21/427	55/427	12.53 (8.51, 23.77)	3.4*10 ⁻⁰⁵	0.0
		Nivolumab	Docetaxel	Αίτημα ασθένους για διακοπή	2	2	14/427	31/427	25.11 (14.35, 100.34)	8.9*10 ⁻⁰³	0.0
		Nivolumab	Docetaxel	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-5	3	2	39/427	215/427	2.43 (2.14, 2.8)	< 1*10 ⁻³⁸	0.0
		Nivolumab	Everolimus	Θνησιμότητα	1	1	183/410	215/411	13.03 (6.9, 116.23)	0.027	-
		Nivolumab	Everolimus	Ρυθμός πλήρους απόκρισης	1	1	103/410	21/411	5 (4.05, 6.53)	7.9*10 ⁻¹⁷	-
		Nivolumab	Everolimus	Μερική απόκριση	1	1	99/410	20/411	5.19 (4.18, 6.83)	3.6*10 ⁻¹⁶	-
		Nivolumab	Everolimus	Πλήρης απόκριση	1	1	4/410	2/411	204.5 (60.45, 147.88 NNTH)	ΜΣΣ	-
Ferris RL, 2016	Καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου εκ πλακοδών κυττάρων (υποτροπιάζων / μεταστατικός) [2016]	Nivolumab	Everolimus	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4	3	1	76/406	145/397	5.62 (4.19, 8.52)	8.9*10 ⁻⁰⁹	-
Weber J, 2017	Επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα συμμετοχή των λεμφαδένων ή μεταστατικό, υποβελημένο σε πλήρη εξαίρεση) [2017]	Nivolumab	SOC	Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου	1	1	190/240	103/121	16.79 NNTH (45.38, 7.08 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Nivolumab	SOC	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4	3	1	31/236	39/111	4.55 (3.14, 8.25)	1.3*10 ⁻⁰⁵	-
		Nivolumab	Ipilimumab	Υποτροπή ή θάνατος	1	1	154/453	206/453	8.71 (5.62, 19.42)	3.8*10 ⁻⁰⁴	-
Motzer RJ, 2018	Καρκίνωμα νεφρών (προχωρημένο, ενδιάμεσου/ υψηλού κινδύνου), σε συνδυασμό με ipilimumab [2018]	Nivolumab	Ipilimumab	Επιβίωση χωρίς υποτροπές	1	1	319/453	275/453	10.3 (6.3, 28.11)	2.0*10 ⁻⁰³	-
		Nivolumab	Ipilimumab	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4	3	1	115/453	250/453	3.36 (2.79, 4.22)	8.2*10 ⁻²²	-
		Nivolumab+Ipilimumab	Sunitinib	Θνησιμότητα	1	1	140/425	188/422	8.61 (5.52, 19.64)	4.8*10 ⁻⁰⁴	-
		Nivolumab+Ipilimumab	Sunitinib	Ρυθμός αντικειμενικής απόκρισης	1	1	42/425	27/422	28.7 (13.97, 525.9 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Nivolumab+Ipilimumab	Sunitinib	Πλήρης απόκριση	1	1	40/425	5/422	12.16 (8.94, 18.99)	5.2*10 ⁻⁰⁸	-

		Nivolumab+Ipilimumab	Sunitinib	Μερική απόκριση	1	1	137/425	107/422	14.54 (7.72, 125.11)	0.027	-
		Nivolumab+Ipilimumab	Sunitinib	Σταθερή νόσος	1	1	133/425	188/422	7.54 NNTH (14.75 NNTH, 5.07 NNTH)	6.0*10 ⁻⁰⁵	-
		Nivolumab+Ipilimumab	Sunitinib	Προοδευτική νόσος	1	1	83/425	50/422	13.02 NNTH (35.57 NNTH, 7.97 NNTH)	2.0*10 ⁻⁰³	-
		Nivolumab+Ipilimumab	Sunitinib	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4	3	1	250/547	335/535	5.91 (4.39, 9.04)	1.5*10 ⁻⁰⁸	-
Hao C, 2016	Μελάνωμα (προχωρημένο / μεταστατικό) [2014]	Pembrolizumab	SOC	Επιβίωση	1	3	440/917	228/636	10.58 (6.94, 22.3)	1.9*10 ⁻⁰⁴	0.0
Zhou Y, 2019	Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (μεταστατικός) [2015]	Pembrolizumab+/-Chemo	Chemo	Απόκριση	1	5	329/678	187/611	5.79 (4.45, 8.28)	7.2*10 ⁻¹¹	81.8
Cowen EEW, 2019	Καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (ανεγχείρητος υποτροπιάζων / μεταστατικός) [2016]	Pembrolizumab	SOC	Θνησιμότητα	1	1	181/247	207/248	9.82 (5.75, 33.45)	5.5*10 ⁻⁰³	-
Fradet Y, 2019	Ουροθηλιακό καρκίνωμα (τοπικά προχωρημένο / μεταστατικό) [2017]	Pembrolizumab	SOC	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥3	3	1	33/246	85/234	4.36 (3.29, 6.49)	2.0*10 ⁻⁰⁹	-
		Pembrolizumab	SOC	Επιβίωση	1	1	72/270	39/272	8.11 (5.25, 17.83)	3.2*10 ⁻⁰⁴	-
		Pembrolizumab	SOC	Ρυθμός πλήρους απόκρισης	1	1	57/270	30/272	9.92 (6.17, 25.29)	1.3*10 ⁻⁰³	-
		Pembrolizumab	SOC	Πλήρης απόκριση	1	1	25/270	8/272	15.83 (9.69, 43.11)	2.0*10 ⁻⁰³	-
		Pembrolizumab	SOC	Μερική απόκριση	1	1	32/270	22/272	26.57 (11.36, 78.58 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Pembrolizumab	SOC	Σταθερή νόσος	1	1	47/270	92/272	6.09 NNTH (10.87 NNTH, 4.23 NNTH)	8.2*10 ⁻⁰⁶	-
		Pembrolizumab	SOC	Προοδευτική νόσος	1	1	131/270	90/272	6.48 NNTH (13.78 NNTH, 4.24 NNTH)	2.2*10 ⁻⁰⁴	-
		Pembrolizumab	SOC	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4	3	1	44/266	128/255	2.97 (2.42, 3.84)	3.6*10 ⁻¹⁸	-
Shitara K, 2018	Γαστρικός καρκίνος ή καρκίνος της γαστροοισοφαγικής συμβολής (υποτροπιάζων τοπικά προχωρημένος / μεταστατικός) [2017]	Pembrolizumab	Paclitaxel	Θνησιμότητα	1	1	151/196	175/199	9.18 (5.46, 28.79)	4.0*10 ⁻⁰³	-
		Pembrolizumab	Paclitaxel	Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου	1	1	19/196	15/199	46.38 (13.01, 29.62 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Pembrolizumab	Paclitaxel	Επιβεβαιωμένη απόκριση	1	1	31/196	27/199	44.47 (10.83, 21.13 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Pembrolizumab	Paclitaxel	Πλήρης απόκριση	1	1	7/196	5/199	94.44 (22.49, 42.94 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Pembrolizumab	Paclitaxel	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-5	3	1	42/294	96/276	4.88 (3.65, 7.35)	5.7*10 ⁻⁰⁹	-
Finn RS, 2019	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (μη προηγούμενη χρήση sorafenib) [2018]	Pembrolizumab+SOC	SOC	Θνησιμότητα	1	1	180/278	101/135	9.93 (5.18, 119.24)	0.033	-
		Pembrolizumab+SOC	SOC	Ρυθμός αντικειμενικής απόκρισης	1	1	51/278	6/135	7.19 (5.1, 12.23)	2.0*10 ⁻⁰⁶	-
		Pembrolizumab+SOC	SOC	Πλήρης απόκριση	1	1	6/278	0/135	46.33 (23.74, 959.55)	0.039	-
		Pembrolizumab+SOC	SOC	Μερική απόκριση	1	1	45/278	6/135	8.52 (5.78, 16.16)	3.4*10 ⁻⁰⁵	-
		Pembrolizumab+SOC	SOC	Σταθερή νόσος	1	1	122/278	66/135	19.98 NNTH (19.05, 6.55 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Pembrolizumab+SOC	SOC	Προοδευτική νόσος	1	1	90/278	57/135	10.15 (5.04, 738.93 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Pembrolizumab+SOC	SOC	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4	3	1	145/279	62/134	17.54 NNTH (21.86, 6.26 NNTH)	ΜΣΣ	-
NA (NCT02564263)	Καρκίνος του οισοφάγου (πλακωδών κυττάρων, υποτροπιάζων τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός) [2019]	Pembrolizumab	Επιλογή του ερευνητή	Θνησιμότητα	1	1	271/314	284/314	24.15 (10.94, 115.88 NNTH)	ΜΣΣ	-
Rini BI, 2019	Καρκίνωμα νεφρών (προχωρημένο, σε συνδυασμό με axitinib) [2019]	Pembrolizumab	Επιλογή του ερευνητή	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	1	124/314	121/296	72.05 (10.9, 15.63 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Pembrolizumab+Axitinib	Sunitinib	Επιβίωση	1	1	388/432	336/429	8.7 (6.13, 15.01)	3.1*10 ⁻⁰⁶	-
		Pembrolizumab+Axitinib	Sunitinib	Πλήρης απόκριση	1	1	256/432	153/429	4.24 (3.32, 5.84)	9.7*10 ⁻¹³	-
		Pembrolizumab+Axitinib	Sunitinib	Μερική απόκριση	1	1	25/432	8/429	25.5 (15.46, 72.71)	2.5*10 ⁻⁰³	-
		Pembrolizumab+Axitinib	Sunitinib	Σταθερή νόσος	1	1	231/432	145/429	5.08 (3.82, 7.59)	2.9*10 ⁻⁰⁹	-
		Pembrolizumab+Axitinib	Sunitinib	Προοδευτική νόσος	1	1	106/432	169/429	6.73 NNTH (11.49 NNTH, 4.76 NNTH)	2.2*10 ⁻⁰⁶	-
		Pembrolizumab+Axitinib	Sunitinib	Πλήρης απόκριση	1	1	47/432	73/429	16.3 (9.3, 65.57)	9.1*10 ⁻⁰³	-
		Pembrolizumab+Axitinib	Sunitinib	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥3	3	1	327/432	303/429	19.74 NNTH (118.27, 9.11 NNTH)	ΜΣΣ	-
Singh JA, 2016	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ανεπαρκής απόκριση σε DMARD) [1998]	Etanercept	MTX/DMARD/PBO	ACR 50	1	9	871/1628	274/1013	3.58 (3.18, 4.1)	< 1*10 ⁻³⁸	85.7
		Etanercept	MTX/DMARD/PBO	Υφεση	1	4	528/1111	120/673	3.37 (2.97, 3.91)	< 1*10 ⁻³⁸	79.2
		Etanercept	MTX/DMARD/PBO	Αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών	2	8	84/1568	89/1051	53.43 (26.04, 1030.51 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
		Etanercept	MTX/DMARD/PBO	Καρκίνος	2	5	13/1067	6/810	193.89 NNTH (238.55, 68.93 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
		Etanercept	MTX/DMARD/PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	5	81/1249	38/764	56.02 NNTH (349.74, 25.93 NNTH)	ΜΣΣ	76.4
Donahue KE, 2018	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (μη προηγούμενη χρήση DMARD) [1998]	ETN+/-MTX	MTX	ACR 50	1	2	282/472	210/480	6.31 (4.54, 10.38)	5.7*10 ⁻⁰⁷	84.4
		ETN+/-MTX	MTX	ACR 20	1	2	369/472	291/480	5.73 (4.31, 8.52)	2.3*10 ⁻⁰⁹	46.0
		ETN+/-MTX	MTX	ACR 70	1	2	184/472	121/480	7.33 (5.14, 12.77)	4.2*10 ⁻⁰⁶	85.5
		ETN+/-MTX	MTX	Βελτίωση στην κλίμακα HAQ κατά τουλάχιστον 0.5 μονάδα	1	2	254/472	173/480	5.62 (4.16, 8.64)	2.0*10 ⁻⁰⁸	0.0
		ETN+/-MTX	MTX	Ολική διακοπή	2	2	53/219	88/231	7.1 (4.45, 17.48)	9.7*10 ⁻⁰⁴	75.1

Wallace CA, 2011	Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα [1999]	ETN+/-MTX	MTX	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	3	58/484	60/494	465.1 (23.2, 25.77 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
		Etanercept+Prednisolone+ MTX	MTX	Παιδιατρική κλίμακα ACR 70	1	1	30/43	19/42	4.08 (2.23, 24.05)	0.018	-
		Etanercept+Prednisolone+ MTX	MTX	Κλινικά ανεργή νόσος	1	1	17/43	10/42	6.36 (2.84, 26.63 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Etanercept+Prednisolone+ MTX	MTX	Κλινική ύφεση κατά τη διάρκεια της αγωγής	1	1	9/43	3/42	7.25 (3.54, 153.25 NNTH)	ΜΣΣ	-
Ungprasert P, 2016 Maxwell LJ, 2015	Ψωριασική αρθρίτιδα [2002] Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα (με ή χωρίς AS) [2003]	Etanercept	PBO	ACR 20	1	2	82/131	19/134	2.07 (1.71, 2.61)	7.8*10 ⁻²¹	38.5
		Etanercept	PBO	ASAS 40	1	3	217/379	24/129	2.5 (2.03, 3.25)	2.8*10 ⁻¹⁷	5.7
		Etanercept	PBO	Μερική ύφεση βάσει της κλίμακας ASAS	1	4	118/517	13/268	6.72 (5.1, 9.85)	6.8*10 ⁻¹⁰	9.7
Sbidian E, 2017	Ψωρίαση [2004]	Etanercept	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	5	28/527	8/272	42.35 NNTH (123.36, 18.07 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
		Etanercept	PBO	PASI 75	1	13	1421/3202	92/1864	2.51 (2.39, 2.65)	< 1*10 ⁻³⁸	78.7
		Etanercept	PBO	PASI 90	1	12	629/3145	28/1809	5.38 (4.97, 5.87)	< 1*10 ⁻³⁸	80.9
		Etanercept	PBO	PGA 0/1	1	11	1146/2834	70/1500	2.92 (2.75, 3.12)	< 1*10 ⁻³⁸	80.7
Paller AS, 2008	Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας [2009]	Etanercept	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	11	39/2291	21/1492	582.47 NNTH (146.59, 97.51 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
		Etanercept	PBO	PASI 75	1	1	60/106	12/105	2.21 (1.77, 2.95)	3.1*10 ⁻¹⁵	-
		Etanercept	PBO	PASI 50	1	1	79/106	24/105	1.94 (1.58, 2.49)	1.8*10 ⁻¹⁸	-
Kawalec P, 2015	Καρκίνος του μαστού (HER2 +, μεταστατικός) [1998]	Etanercept	PBO	PASI 90	1	1	29/106	7/105	4.83 (3.29, 9.13)	3.1*10 ⁻⁰⁵	-
		Trastuzumab	PBO	Ρυθμός αντικειμενικής απόκρισης	1	5	241/487	148/490	5.25 (4.04, 7.5)	6.9*10 ⁻¹¹	0.0
Xiong B, 2016	Γαστρικός καρκίνος (HER2 +, μεταστατικός) [2010]	Trastuzumab+Chemo	Chemo/PBO	2-ετής επιβίωση	1	3	57/382	38/375	21.32 (11.06, 294.15)	0.035	56.0
		Trastuzumab+Chemo	Chemo/PBO	1-ετής επιβίωση	1	3	173/382	141/375	13.18 (6.96, 122)	0.028	0.0
		Trastuzumab+Chemo	Chemo/PBO	Ρυθμός πλήρους απόκρισης	1	5	219/435	166/441	8.08 (5.31, 16.84)	1.7*10 ⁻⁰⁴	0.0
		Trastuzumab+Chemo	Chemo/PBO	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4	3	3	267/381	257/388	29.38 NNTH (32.07, 10.08 NNTH)	ΜΣΣ	39.4
Saad ED, 2019	Πρώιμος καρκίνος του μαστού (HER2 +, συμπληρωματική χημειοθεραπεία) [2011]	Trastuzumab+Chemo	Chemo/PBO	Επιβίωση	1	8	7001/7435	6830/7448	40.7 (30.56, 60.88)	3.4*10 ⁻⁰⁹	82.5
Wu D, 2019	Πρώιμος καρκίνος του μαστού (εισαγωγική χημειοθεραπεία) [2011]	Trastuzumab+Chemo	Chemo/PBO	Επιβίωση χωρίς νόσο	1	8	6478/7435	6017/7448	15.8 (13.35, 19.36)	1.6*10 ⁻²⁶	74.9
		Trastuzumab+Chemo	Chemo	Παθολογικά πλήρης απόκριση	1	5	99/259	53/256	5.72 (3.99, 10.13)	6.7*10 ⁻⁰⁶	29.6
		Trastuzumab+Chemo	Chemo	Ποσοστό χειρουργικής συντήρησης μαστού	1	4	79/142	80/138	76.19 NNTH (10.05, 7.95 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
Ilie I, 2016	Καρκίνος του παχέος εντέρου (μεταστατικός) [2004]	Bevacizumab+Chemo	Chemo/PBO	Ρυθμός απόκρισης	1	14	944/2800	888/2764	57.82 (24.5, 160.56 NNTH)	ΜΣΣ	84.2
Zhao S, 2017	Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (προχωρημένος / μεταστατικός) [2006]	Bevacizumab+Chemo	Chemo/PBO	Ρυθμός πλήρους απόκρισης	1	8	514/1355	276/1312	6.24 (5.16, 7.89)	7.2*10 ⁻²¹	69.0
Roviello G, 2017	Καρκίνος του μαστού (HER2-, μεταστατικός, σε συνδυασμό με + paclitaxel / capecitabine) [2007]	Bevacizumab+Chemo	Chemo/PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	8	868/1355	565/1312	5.36 NNTH (6.52 NNTH, 4.55 NNTH)	3.9*10 ⁻²⁸	93.5
		Bevacizumab+Chemo	PBO	Ρυθμός πλήρους απόκρισης	1	12	1551/3402	1054/2774	11.98 (9.4, 16.52)	9.3*10 ⁻¹³	77.7
Unverzagt S, 2017	Καρκίνωμα νεφρών (προχωρημένο / μεταστατικό) [2007]	Bevacizumab+Chemo	INF-a	Θνησιμότητα στο 1 έτος	1	2	481/696	499/685	26.65 (13.7, 483.53)	0.038	98.2
		Bevacizumab+Chemo	INF-a	Υφεση όγκου	1	2	190/566	85/639	4.91 (3.98, 6.38)	2.7*10 ⁻¹⁷	0.0
Ameratunga M, 2018	Γλοιοβλάστωμα (υποτροπιάζον) [2009]	Bevacizumab+Chemo	INF-a	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	2	354/651	493/699	6.08 (4.66, 8.75)	1.2*10 ⁻¹⁰	0.0
		Bevacizumab+Chemo/RT	Chemo/RT	Επιβίωση	1	7	681/1347	536/1148	17.07 (10.48, 45.92)	1.8*10 ⁻⁰³	79.5
		Bevacizumab+Chemo	PBO	Ρυθμός πλήρους απόκρισης	1	4	785/1216	545/1215	5.11 (4.3, 6.31)	4.9*10 ⁻²⁵	0.0
Roviello G, 2017	Επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών, καρκίνος των ωαγωγών, ή πρωτοπαθής καρκίνος του περιτοναίου (προχωρημένος / υποτροπιάζον) [2011]	Bevacizumab+Chemo	PBO	Ρυθμός πλήρους απόκρισης	1	4	785/1216	545/1215	5.11 (4.3, 6.31)	4.9*10 ⁻²⁵	0.0
		Bevacizumab	Chemo	Θνησιμότητα	1	1	131/227	140/225	22.16 (7.39, 22.17 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Bevacizumab	Chemo	Πλήρης απόκριση	1	1	28/227	14/225	16.36 (8.75, 125.56)	0.024	-
Tewari KS, 2014	Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (υποτροπιάζον / μεταστατικός) [2014]	Bevacizumab	Chemo	Επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου	1	1	43/227	42/225	362.23 (13.37, 14.43 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Bevacizumab	Chemo		1	1	43/227	42/225			

Vidal L, 2017	Θυλακιδώδες λέμφωμα μη Hodgkin (CD20 +) [1997]	Rituximab	PBO	Επιβίωση	1	7	452/1214	398/1234	20.1 (11.74, 70.04)	6.0*10 ⁻⁰³	55.9
Zhou X, 2017	Διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β κυττάρων μη Hodgkin [2002]	Rituximab	PBO	Επιβίωση	1	4	596/735	583/736	52.23 (17.03, 48.92 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
Pires de Lemos LL, 2014	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ανεπαρκής ανταπόκριση σε DMARD), έναντι αντι-TNF [2006]	Rituximab	PBO	Επιβίωση χωρίς συμβάντα	1	3	477/590	457/583	37.09 (14.37, 63.76 NNTH)	ΜΣΣ	7.3
		Rituximab	PBO	ACR 20	1	3	390/738	141/480	4.4 (3.55, 5.77)	1.8*10 ⁻¹⁶	87.0
Edwards JC, 2004	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ανεπαρκής ανταπόκριση σε DMARD), έναντι MTX [2006]	Rituximab	PBO	ACR 50	1	3	160/738	62/480	12.25 (8.12, 24.94)	1.2*10 ⁻⁰⁴	73.9
		Rituximab	PBO	ACR 70	1	3	105/738	28/480	12.03 (8.56, 20.2)	1.3*10 ⁻⁰⁶	77.1
		Rituximab	MTX+PBO	ACR 20	1	1	26/40	15/40	3.64 (2.06, 15.53)	0.010	-
		Rituximab	MTX+PBO	ACR 50	1	1	13/40	5/40	5 (2.65, 44.81)	0.027	-
Nunes AA, 2017	Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία [2009]	Rituximab	MTX+PBO	ACR 70	1	1	6/40	2/40	10 (4.35, 33.74 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Rituximab	MTX+PBO	Αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών	2	1	2/40	1/40	40 NNTH (17.22, 9.25 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Rituximab	MTX+PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	1	2/40	3/40	40 (7.64, 12.35 NNTH)	ΜΣΣ	-
Walters G, 2015	Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (ενήλικες) [2011]	Rituximab	Cyclophosphamide	Θνησιμότητα	1	2	6/132	3/109	7551.5 (23.75, 23.9 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
Pascal J, 2017	Πέμφιγα [2018]	Rituximab	Cyclophosphamide	Υφεση	1	2	64/132	41/109	22.35 (6.05, 13.19 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
		Rituximab	Cyclophosphamide	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	2	90/132	90/129	86.08 (8.76, 11 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
		Rituximab	PBO	Ολική ύφεση	1	1	41/46	15/44	1.82 (1.39, 2.6)	9.1*10 ⁻¹¹	-
		Rituximab	PBO	Ενεργές βλάβες	1	1	5/46	28/44	1.9 (1.44, 2.78)	7.8*10 ⁻¹⁰	-
		Rituximab	PBO	Υποτροπή	1	1	11/46	20/44	4.64 (2.45, 42.6)	0.028	-
Ning GZ, 2016	Πρόληψη των φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση ολικής αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος [2008]	Rivaroxaban	Enoxaparin	Συμπτωματικός VTE	1	9	38/8781	72/7048	177.09 (118.72, 348.38)	6.7*10 ⁻⁰⁵	43.1
Bruins Slot KMH, 2018	Πρόληψη εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ενήλικες ασθενείς με μη-βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή [2011]	Rivaroxaban	Enoxaparin	Συμπτωματική εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	1	9	19/8781	53/7048	196.4 (133.97, 367.83)	2.6*10 ⁻⁰⁵	0.0
		Rivaroxaban	Enoxaparin	Συμπτωματική πνευμονική εμβολή	1	9	19/8781	19/7048	1801.24 (448.86, 894.84 NNTH)	ΜΣΣ	20.5
		Rivaroxaban	Enoxaparin	Σοβαρή αιμορραγία	2	8	185/8679	92/6936	163.7 NNTH (483.76 NNTH, 98.52 NNTH)	3.1*10 ⁻⁰³	53.5
		Rivaroxaban	Warfarin	Ολική θνησιμότητα	1	2	215/7698	255/7719	196.05 (95.03, 3109.45 NNTH)	ΜΣΣ	58.0
		Rivaroxaban	Warfarin	Εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλα συστηματικά εμβολικά επεισόδια	1	2	280/7718	328/7727	162.12 (81.3, 26896.05)	0.049	39.4
		Rivaroxaban	Warfarin	Εγκεφαλικό επεισόδιο οποιουδήποτε τύπου	1	2	194/7698	242/7719	162.63 (87.87, 1090.13)	0.021	44.2
		Rivaroxaban	Warfarin	Ισχαμικό εγκεφαλικό επεισόδιο	1	2	156/7698	178/7719	357.87 (135.33, 555.26 NNTH)	ΜΣΣ	67.8
		Rivaroxaban	Warfarin	Θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο ή επεισόδιο που αφήνει αναπηρία	1	2	95/7698	134/7719	199.28 (113.18, 832.68)	1.0*10 ⁻⁰²	0.0
		Rivaroxaban	Warfarin	Συστηματικά εμβολικά επεισόδια (εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος)	1	2	6/7698	23/7719	454.51 (280.39, 1199.2)	1.6*10 ⁻⁰³	5.4
		Rivaroxaban	Warfarin	Έμφραγμα του μυοκαρδίου	1	2	104/7698	127/7719	340.14 (147.65, 1120.16 NNTH)	ΜΣΣ	73.9
Rivaroxaban	Warfarin	Αγγειακός θάνατος	1	2	176/7698	195/7719	417.55 (138.33, 409.91 NNTH)	ΜΣΣ	74.6		
Rivaroxaban	Warfarin	Σοβαρή αιμορραγία	2	2	421/7750	416/7764	1344.82 NNTH (157.09, 127.34 NNTH)	ΜΣΣ	0.0		
Rivaroxaban	Warfarin	Ενδοκρανιακή αιμορραγία	2	2	60/7750	94/7764	229.07 (133.62, 801.94)	6.1*10 ⁻⁰³	0.0		
Rivaroxaban	Warfarin	Μη σημαντική κλινικά σχετική αιμορραγία	2	2	1300/7750	1248/7764	142.86 NNTH (214.62, 53.59 NNTH)	ΜΣΣ	11.5		
Almutairi AR, 2017	Θεραπεία και πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής [2012]	Rivaroxaban	Enoxaparin/VKA	Θνησιμότητα όλων των αιτιών	1	2	96/4150	99/4131	1195.97 (135.72, 175.57 NNTH)	ΜΣΣ	51.9
		Rivaroxaban	Enoxaparin/VKA	Υποτροπιάζων VTE	1	2	86/4150	95/4131	438.39 (116.57, 248.97 NNTH)	ΜΣΣ	66.0

	Rivaroxaban	Enoxaparin/VKA	Μη σημαντική κλινικά σχετική ή σοβαρή αιμορραγία	2	2	388/4150	412/4131	161.15 (52.86, 153.71 NNTH)	ΜΣΣ	0.0	
Eikelboom JW, 2017	Μείωση του κινδύνου σημαντικών καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με χρόνια CAD ή PAD (σε συνδυασμό με ασπιρίνη) [2018]	Rivaroxaban	Enoxaparin/VKA	Σοβαρή αιμορραγία	2	2	40/4150	72/4131	128.49 (78.4, 355.86)	2.2*10 ⁻⁰³	56.0
		Rivaroxaban+Aspirin	Aspirin	Θάνατος, εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου	1	1	379/9152	496/9126	77.29 (52.28, 148.15)	4.2*10 ⁻⁰⁵	-
		Rivaroxaban+Aspirin	Aspirin	Ισχαμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξεία ισχαιμία στα άκρα, θάνατος από καρδιαγγειακές εκβάσεις	1	1	389/9152	516/9126	71.24 (49.2, 129.04)	1.2*10 ⁻⁰⁵	-
		Rivaroxaban+Aspirin	Aspirin	Θάνατος από οποιαδήποτε αιτία	1	1	313/9152	378/9126	138.51 (78.43, 591.62)	0.010	-
		Rivaroxaban+Aspirin	Aspirin	Καρδιαγγειακός θάνατος	1	1	160/9152	203/9126	210.01 (113.55, 1396.13)	0.021	-
		Rivaroxaban+Aspirin	Aspirin	Μη-καρδιαγγειακός θάνατος	1	1	153/9152	175/9126	406.78 (158.54, 718.94 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Rivaroxaban+Aspirin	Aspirin	Εγκεφαλικό επεισόδιο	1	1	83/9152	142/9126	154.06 (103.22, 303.58)	6.9*10 ⁻⁰⁵	-
		Rivaroxaban+Aspirin	Aspirin	Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο	1	1	15/9152	10/9126	1840.89 NNTH (1893.84, 619.4 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Rivaroxaban+Aspirin	Aspirin	Έμφραγμα του μυοκαρδίου	1	1	178/9152	205/9126	331.79 (139.53, 877.9 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Rivaroxaban+Aspirin	Aspirin	Καρδιακή ανεπάρκεια	1	1	197/9152	192/9126	2055.25 NNTH (270.42, 214.08 NNTH)	ΜΣΣ	-
Spyropoulos AC, 2018	Πρόληψη θρόμβων αίματος σε ασθενείς με οξεία νόσο [2019]	Rivaroxaban+Aspirin	Aspirin	Σοβαρή αιμορραγία	2	1	288/9152	170/9126	77.88 NNTH (120.28 NNTH, 57.58 NNTH)	2.7*10 ⁻⁰⁸	-
		Rivaroxaban+Aspirin	Aspirin	Θανατηφόρα αιμορραγία	2	1	15/9152	10/9126	1840.89 NNTH (1893.84, 619.4 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Rivaroxaban+Aspirin	Aspirin	Μη σοβαρή αιμορραγία	2	1	838/9152	503/9126	27.44 NNTH (34.59 NNTH, 22.73 NNTH)	2.7*10 ⁻²¹	-
		Rivaroxaban+Aspirin	Aspirin	Ενδοκρανιακή αιμορραγία	2	1	28/9152	24/9126	2327.79 NNTH (897.24, 506.66 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Rivaroxaban	PBO	Θνησιμότητα όλων των αιτιών	1	1	71/6007	89/6012	335.1 (141.21, 898.34 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Rivaroxaban	PBO	Συμπτωματικός VTE ή θάνατος συσχετιζόμενος με VTE	1	1	50/6007	66/6012	376.73 (162.61, 1189.42 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Rivaroxaban	PBO	Θάνατος συσχετιζόμενος με VTE	1	1	43/6007	46/6012	2028.2 (281.02, 388.75 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Rivaroxaban	PBO	Συμπτωματικός VTE	1	1	11/6007	25/6012	429.71 (233.63, 2673.95)	0.020	-
		Rivaroxaban	PBO	Συμπτωματικός VTE ή θνησιμότητα όλων των αιτιών	1	1	78/6007	107/6012	207.78 (108.54, 2425.77)	0.032	-
		Rivaroxaban	PBO	Συμπτωματικός VTE, έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατο από καρδιαγγειακές εκβάσεις	1	1	94/6007	129/6012	172.16 (94.05, 1015.1)	0.018	-
Sarwar S, 2016	Νεοαγγειακή (υγρού τύπου) ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας [2011]	Rivaroxaban	PBO	Σοβαρή αιμορραγία	2	1	17/5982	9/5980	748.03 NNTH (3011.83, 332.7 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Rivaroxaban	PBO	Μη σοβαρή κλινικά σχετική αιμορραγία	2	1	85/5982	51/5980	176.03 NNTH (531.18 NNTH, 105.49 NNTH)	3.4*10 ⁻⁰³	-
		Rivaroxaban	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	1	466/5982	486/5980	296.69 (76.51, 157.99 NNTH)	ΜΣΣ	-
Sangroongruangsti S, 2018	Οπτική δυσλειτουργία λόγω δευτεροπαθούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας από απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (κεντρική) [2013]	Aflibercept	Ranibizumab	Κέρδος ≥ 15 γραμμμάτων στην κλίμακα BVCA(1 έτος)	1	2	571/1817	193/595	97.23 NNTH (30.35, 18.68 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
		Aflibercept	Ranibizumab	Απουσία υγρού στην οπτική τομογραφία συνοχής	1	2	1087/1731	333/560	30.05 (12.54, 75.66 NNTH)	ΜΣΣ	82.6
		Aflibercept	Ranibizumab	Απώλεια ≥ 15 γραμμμάτων στην κλίμακα BVCA(1 έτος)	1	2	92/1817	34/595	154.95 (36.17, 67.86 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
		Aflibercept	Ranibizumab	Σοβαρές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	2	25/1824	83/595	7.97 (6.51, 10.26)	1.7*10 ⁻¹⁸	91.8
		Aflibercept	Ranibizumab	Σοβαρές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	2	36/1824	19/595	81.78 (36.07, 306.04 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
Nguyen CL, 2018	Οπτική δυσλειτουργία λόγω διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας [2014]	Aflibercept	PBO	Κέρδος ≥ 15 γραμμμάτων στην κλίμακα BVCA	1	2	126/218	24/141	2.45 (2.01, 3.14)	5.4*10 ⁻¹⁹	0.0
		Aflibercept	Φωτοπηξία	Κέρδος >3 γραμμμές οπτικής οξύτητας (1 έτος)	1	3	111/331	29/330	4.05 (3.26, 5.32)	2.8*10 ⁻¹⁶	0.0
Aflibercept	Φωτοπηξία	Κέρδος >3 γραμμμές οπτικής οξύτητας (2 έτη)	1	2	92/286	36/286	5.1 (3.81, 7.72)	7.3*10 ⁻⁰⁹	0.0		
Aflibercept	Φωτοπηξία	Απώλεια >3 γραμμμές οπτικής οξύτητας (1 έτος)	1	3	1/331	34/330	9.99 (7.44, 15.19)	1.0*10 ⁻⁰⁸	0.0		
Aflibercept	Φωτοπηξία	Απώλεια >3 γραμμμές οπτικής οξύτητας (2 έτη)	1	2	3/286	32/286	9.84 (7.14, 15.82)	2.1*10 ⁻⁰⁷	0.0		
Aflibercept	Φωτοπηξία	Θνησιμότητα (1 έτος)	2	2	4/332	3/331	335.26 NNTH (73.36, 51.03 NNTH)	ΜΣΣ	0.0		
Aflibercept	Φωτοπηξία	Θρομβοεμβολικά συμβάντα (1 έτος)	2	2	11/332	9/331	167.63 NNTH (49.84, 31.25 NNTH)	ΜΣΣ	0.0		

	Aflibercept	Φωτοπηξία	Σοβαρές συστημακές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	2	67/332	69/331	159.48 (14.86, 18.27 NNTH)	MΣΣ	0.0	
	Aflibercept	Φωτοπηξία	Σοβαρές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	2	6/332	15/331	36.65 (18.56, 1438.79)	0.044	0.0	
Lloyd Clark D, 2015	Οπτική δυσλειτουργία λόγω δευτεροπαθούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας από απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (περιφερική) [2015]	Aflibercept	Laser	Κέρδος ≥ 30 γραμμάτων στην κλίμακα ETDRS	1	1	13/91	7/90	15.37 (6.42, 39 NNTH)	MΣΣ	-
	Aflibercept	Laser	Κέρδος ≥ 15 γραμμάτων στην κλίμακα ETDRS	1	1	52/91	37/90	6.24 (3.29, 60.45)	0.029	-	
	Aflibercept	Laser	Κέρδος ≥ 10 γραμμάτων στην κλίμακα ETDRS	1	1	73/91	53/90	4.69 (2.91, 12.08)	1.4*10 ⁻⁰³	-	
	Aflibercept	Laser	Κέρδος ≥ 5 γραμμάτων στην κλίμακα ETDRS	1	1	80/91	67/90	7.43 (4.05, 44.64)	0.019	-	
	Aflibercept	Laser	Αμφιβληστροειδής αμάτωση	1	1	67/86	64/82	705.2 NNTH (8.07, 7.89 NNTH)	MΣΣ	-	
	Aflibercept	Laser	Μείωση της ισχυμίας του αμφιβληστροειδούς	1	1	25/72	21/71	19.44 (4.89, 9.86 NNTH)	MΣΣ	-	
Ikuno Y, 2015	Οπτική δυσλειτουργία λόγω μυωπικής χοριοειδούς νεοαγγείωσης [2015]	Aflibercept	PBO	Κέρδος > 15 γραμμάτων	1	1	35/91	3/31	3.47 (2.31, 6.97)	9.2*10 ⁻⁰⁵	-
	Aflibercept	PBO	Κέρδος > 10 γραμμάτων	1	1	57/91	4/31	2.01 (1.53, 2.92)	2.7*10 ⁻¹⁰	-	
	Aflibercept	PBO	Κέρδος > 5 γραμμάτων	1	1	75/91	6/31	1.59 (1.27, 2.12)	9.5*10 ⁻¹⁵	-	
	Aflibercept	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	1	7/91	1/91	15.17 NNTH (139.97 NNTH, 8.02 NNTH)	0.028	-	
NA (NCT02718326)	Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια [2019]	Aflibercept	PBO	Βελτίωση κατά ≥2 βημάτων στην κλίμακα DRSS (24 ^η εβδομάδα)	1	1	74/134	8/133	2.03 (1.71, 2.51)	5.3*10 ⁻²⁵	-
	Aflibercept	PBO	Βελτίωση κατά ≥2 βημάτων στην κλίμακα DRSS (52 ^η εβδομάδα)	1	1	107/134	20/133	1.54 (1.35, 1.8)	< 1*10 ⁻³⁸	-	
	Aflibercept	PBO	Επιπλοκές που αειλούν την όραση (52 ^η εβδομάδα)	2	1	4/134	27/133	5.78 (4.04, 10.1)	4.8*10 ⁻⁰⁶	-	
	Aflibercept	PBO	Κεντρικό εμπλεκόμενο διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας (52 ^η εβδομάδα)	2	1	11/134	34/133	5.76 (3.83, 11.62)	1.0*10 ⁻⁰⁴	-	
	Aflibercept	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	1	31/134	27/133	35.29 NNTH (14.18, 7.86 NNTH)	MΣΣ	-	
Present DH 1999, Sands BE, 2004	Νόσος του Crohn με παρουσία συριγγίων [1998]	Infliximab	PBO	Απόκριση συριγγίων (επαγωγή)	1	1	39/63	8/31	2.77 (1.8, 6.03)	2.9*10 ⁻⁰⁴	-
	Infliximab	PBO	Απόκριση συριγγίων (διατήρηση)	1	1	42/96	23/99	4.87 (2.99, 13.21)	1.9*10 ⁻⁰³	-	
	Infliximab	PBO	Υφεση συριγγίων (επαγωγή)	1	1	29/63	4/31	3.02 (1.99, 6.22)	1.4*10 ⁻⁰⁴	-	
	Infliximab	PBO	Υφεση συριγγίων (διατήρηση)	1	1	33/96	19/99	6.59 (3.64, 34.28)	0.015	-	
Hazlewood GS, 2015	Νόσος του Crohn, μέτρια έως σοβαρή [1998]	Infliximab	PBO	Υφεση (επαγωγή)	1	3	113/253	63/251	5.09 (3.61, 8.62)	1.7*10 ⁻⁰⁶	0.0
	Infliximab	PBO	Υφεση (διατήρηση)	1	2	113/261	30/147	4.27 (3.08, 6.91)	3.1*10 ⁻⁰⁷	19.1	
Singh JA, 2017	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (μη προηγούμενη χρήση DMARD) [1999]	Infliximab	MTX/PBO	ACR 50	1	4	408/831	137/379	6.8 (4.85, 11.34)	9.9*10 ⁻⁰⁷	30.9
	Infliximab	MTX/PBO	Υφεση	1	6	254/883	87/430	8.87 (6.25, 15.23)	2.7*10 ⁻⁰⁶	64.1	
	Infliximab	MTX/PBO	Αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών	2	2	4/67	0/66	16.67 NNTH (123.88, 7.81 NNTH)	MΣΣ	64.3	
	Infliximab	MTX/PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	4	130/928	50/472	28.3 NNTH (860.17, 13.92 NNTH)	MΣΣ	0.0	
Singh JA, 2016	Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ανεπαρκής ανταπόκριση σε DMARD) [1999]	Infliximab	MTX+DMARD/PBO	ACR 50	1	7	470/1372	111/775	4.93 (4.21, 5.95)	3.0*10 ⁻³⁰	37.8
	Infliximab	MTX+DMARD/PBO	Αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών	2	6	79/1210	43/691	75.37 NNTH (110.6, 28.11 NNTH)	MΣΣ	19.2	
	Infliximab	MTX+DMARD/PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	5	91/1182	59/739	90 (28.03, 74.35 NNTH)	MΣΣ	4.2	
Corbett M, 2016	Αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα (με ή χωρίς AS) [2003]	Infliximab	PBO	ASAS 40	1	2	26/221	12/98	38.72 (9.55, 18.86 NNTH)	MΣΣ	90.1
	Infliximab	PBO	ASAS 20	1	3	180/275	32/153	2.13 (1.81, 2.6)	2.6*10 ⁻²⁷	73.4	
Pires Lemos LL, 2014	Ψωριασική αρθρίτιδα [2004]	Infliximab	PBO	ACR 20	1	3	136/203	48/200	2.35 (1.98, 2.89)	1.7*10 ⁻²⁵	81.9
	Infliximab	PBO	ACR 50	1	3	101/208	24/206	2.73 (2.26, 3.44)	1.7*10 ⁻²¹	17.9	
	Infliximab	PBO	ACR 70	1	3	57/208	11/206	4.57 (3.52, 6.49)	4.0*10 ⁻¹¹	69.5	
Wang J, 2016	Ψωρίαση [2005]	Infliximab	PBO	PASI 75	1	7	1000/1497	103/626	1.94 (1.81, 2.08)	< 1*10 ⁻³⁸	96.8
	Infliximab	PBO	ACR 20	1	5	205/334	65/332	2.41 (2.09, 2.85)	5.6*10 ⁻³⁸	65.6	
Singh S, 2018	Ελκώδης κολίτιδα [2005]	Infliximab	PBO	Κλινική ύφεση	1	4	117/333	39/334	4.26 (3.38, 5.76)	4.3*10 ⁻¹⁴	33.0
	Infliximab	PBO	Επούλωση των βλεννογόνων	1	4	189/333	97/334	3.6 (2.87, 4.84)	1.8*10 ⁻¹⁴	0.0	
	Infliximab	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	4	79/333	73/334	53.05 NNTH (22.51, 12.18 NNTH)	MΣΣ	0.0	

Bonten MJ, 2015	Πρόληψη πνευμονίας / διεισδυτικής νόσου (> 50 ετών) [2011]	PCV-13	PBO	CAP (στέλεχος καλυπτόμενο από το εμβόλιο)	1	1	66/42240	106/42256	1057.06 (643.6, 2956.17)	2.3*10 ⁻⁰³	-
		PCV-13	PBO	Μη βακτηριακή, μη διηθητική CAP (στέλεχος καλυπτόμενο από το εμβόλιο)	1	1	43/42240	73/42256	1409.3 (827.24, 4754.94)	5.3*10 ⁻⁰³	-
		PCV-13	PBO	Διηθητική πνευμονοκοκκική νόσος (στέλεχος καλυπτόμενο από το εμβόλιο)	1	1	8/42240	33/42256	1690.45 (1125.52, 3393.97)	9.4*10 ⁻⁰⁵	-
		PCV-13	PBO	Πνευμονοκοκκική CAP (οποιοδήποτε στέλεχος)	1	1	135/42240	174/42256	1084.91 (576.14, 9278.46)	0.026	-
		PCV-13	PBO	Μη βακτηριακή, μη διηθητική πνευμονοκοκκική CAP (οποιοδήποτε στέλεχος)	1	1	90/42240	109/42256	2228 (907.04, 4882.47 NNTH)	ΜΣΣ	-
		PCV-13	PBO	Διηθητική πνευμονοκοκκική νόσος (οποιοδήποτε στέλεχος)	1	1	34/42240	66/42256	1321.03 (819.29, 3408.36)	1.4*10 ⁻⁰³	-
		PCV-13	PBO	CAP (οποιοδήποτε στέλεχος)	1	1	747/42240	787/42256	1063.93 (364.92, 1162.12 NNTH)	ΜΣΣ	-
		PCV-13	PBO	Όλα τα επεισόδια επιβεβαιωμένου τύπου εμβολίου CAP	1	1	70/42240	112/42256	1006.73 (617.88, 2715.98)	1.8*10 ⁻⁰³	-
		PCV-13	PBO	Θάνατος (πνευμονοκοκκική CAP τύπου εμβολίου ή πνευμονοκοκκική νόσος)	1	1	2/42240	2/42256	5.58e+07 NNTH (10780.09, 10775.92 NNTH)	ΜΣΣ	-
		PCV-13	PBO	Θάνατος (πνευμονοκοκκική CAP ή διεισδυτική πνευμονοκοκκική νόσος)	1	1	6/42240	7/42256	42352.26 (5239.32, 6961.78 NNTH)	ΜΣΣ	-
PCV-13	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, στον 1 μήνα	3	1	327/42240	314/42256	3219.78 NNTH (1163.46, 675.37 NNTH)	ΜΣΣ	-		
Sbidian E, 2017	Ψωρίαση [2009]	Ustekinumab	PBO	PASI 75	1	8	1575/2547	91/1607	1.84 (1.77, 1.91)	< 1*10 ⁻³⁸	99.2
		Ustekinumab	PBO	PASI 90	1	7	1045/2387	26/1445	2.33 (2.22, 2.45)	< 1*10 ⁻³⁸	65.6
		Ustekinumab	PBO	PGA 0/1	1	8	1668/2547	87/1607	1.67 (1.61, 1.73)	< 1*10 ⁻³⁸	65.9
		Ustekinumab	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	8	38/1809	23/1607	99.39 NNTH (1101.54, 47.55 NNTH)	ΜΣΣ	72.1
		Ustekinumab	PBO	ACR 20	1	3	311/693	78/380	4.17 (3.39, 5.43)	2.4*10 ⁻¹⁷	0.0
Bilal J, 2018	Ψωριασική αρθρίτιδα [2013]	Ustekinumab	PBO	ACR 20	1	3	311/693	78/380	4.17 (3.39, 5.43)	2.4*10 ⁻¹⁷	0.0
		Ustekinumab	PBO	PASI 75	1	1	29/36	4/37	1.43 (1.16, 1.87)	6.2*10 ⁻¹⁷	-
Landells I, 2015	Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας [2015]	Ustekinumab	PBO	PASI 90	1	1	22/36	2/37	1.8 (1.37, 2.62)	4.5*10 ⁻¹⁰	-
		Ustekinumab	PBO	PGA 0/1	1	1	25/36	2/37	1.56 (1.24, 2.11)	6.0*10 ⁻¹⁴	-
MacDonald JK, 2016	Νόσος του Crohn, μέτρια έως σοβαρή [2016]	Ustekinumab	PBO	PGA 0	1	1	17/36	1/37	2.25 (1.62, 3.65)	3.5*10 ⁻⁰⁷	-
		Ustekinumab	PBO	Αποτυχία πρόκλησης κλινικής ύφεσης	1	6	1049/1332	539/615	10.58 (7.78, 16.56)	5.5*10 ⁻⁰⁸	6.0
		Ustekinumab	PBO	Αποτυχία πρόκλησης κλινικής απόκρισης	1	6	782/1332	467/615	5.69 (4.57, 7.52)	9.5*10 ⁻¹⁶	43.4
		Ustekinumab	PBO	Αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών	2	2	10/473	10/184	34.15 (15.7, 194.55 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
Sands BE, 2019	Ελκώδης κολίτιδα, μέτρια έως σοβαρή [2019]	Ustekinumab	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	4	75/1386	41/639	94.19 (30.09, 83.36 NNTH)	ΜΣΣ	0.0
		Ustekinumab	PBO	Υφεση (επαγωγή)	1	1	50/322	17/319	9.81 (6.73, 18.06)	1.8*10 ⁻⁰⁵	-
		Ustekinumab	PBO	Υφεση (διατήρηση)	1	1	77/176	42/175	5.06 (3.4, 9.93)	6.4*10 ⁻⁰⁵	-
		Ustekinumab	PBO	Ενδοσκοπική βελτίωση (επαγωγή)	1	1	87/322	44/319	7.56 (5.16, 14.14)	2.5*10 ⁻⁰⁵	-
		Ustekinumab	PBO	Ενδοσκοπική βελτίωση (διατήρηση)	1	1	90/176	50/175	4.43 (3.07, 7.94)	9.1*10 ⁻⁰⁶	-
		Ustekinumab	PBO	Κλινική απόκριση (επαγωγή)	1	1	199/322	100/319	3.28 (2.65, 4.33)	4.8*10 ⁻¹⁶	-
		Ustekinumab	PBO	Κλινική απόκριση (διατήρηση)	1	1	125/176	78/175	3.78 (2.75, 6.06)	1.9*10 ⁻⁰⁷	-
		Ustekinumab	PBO	Επούλωση των βλεννογόνων	1	1	59/322	28/319	10.48 (6.76, 23.25)	3.6*10 ⁻⁰⁴	-
		Ustekinumab	PBO	Υφεση χωρίς τη χρήση κορτικοστεροειδών (διατήρηση)	1	1	74/176	41/175	5.37 (3.54, 11.12)	1.5*10 ⁻⁰⁴	-
		Ustekinumab	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (επαγωγή)	3	1	11/320	22/319	28.91 (14.53, 2773.69)	0.048	-
		Ustekinumab	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (διατήρηση)	3	1	15/176	17/175	83.92 (13.86, 20.7 NNTH)	ΜΣΣ	-
		Pulman J, 2014	Επιληψία [2004]	Pregabalin	PBO	50% μείωση επιληπτικών κρίσεων	1	6	485/1300	86/568	4.41 (3.76, 5.33)
		Pregabalin	PBO	Απαλλαγή από επιληπτικές κρίσεις (έπειτα από τιτλοποίηση της δόσης)	1	6	28/1300	4/568	58.26 (34.07, 201.11)	5.8*10 ⁻⁰³	11.7
Derry S, 2019	Νευροπαθητικός πόνος [2004]	Pregabalin	PBO	Διακοπή της θεραπείας	2	6	301/1300	97/568	15.2 NNTH (36.57 NNTH, 9.59 NNTH)	8.0*10 ⁻⁰⁴	0.0
		Pregabalin 150mg/d	PBO	Τουλάχιστον 50% μείωση έντασης του πόνου	1	6	131/517	87/541	11.03 (7.21, 23.44)	2.2*10 ⁻⁰⁴	29.7
		Pregabalin 150mg/d	PBO	Βελτίωση PGIC κατά «πολύ» ή «πάρα πολύ»	1	3	90/267	58/270	8.39 (5.2, 21.81)	1.4*10 ⁻⁰³	0.0
		Pregabalin 300mg/d	PBO	Τουλάχιστον 30% μείωση έντασης του πόνου	1	12	679/1475	592/1580	11.41 (8.21, 18.69)	4.9*10 ⁻⁰⁷	73.5

	Pregabalin 300mg/d	PBO	Τουλάχιστον 50% μείωση έντασης του πόνου	1	16	556/1839	409/1951	10.69 (8.28, 15.09)	1.8*10 ⁻¹¹	60.4	
	Pregabalin 300mg/d	PBO	Βελτίωση PGIC κατά «πολύ» ή «πάρα πολύ»	1	8	343/781	211/837	4.86 (4.02, 6.15)	7.6*10 ⁻²¹	85.0	
	Pregabalin 600mg/d	PBO	Τουλάχιστον 30% μείωση έντασης του πόνου	1	15	1143/2147	680/1772	7.17 (5.87, 9.21)	8.2*10 ⁻¹⁹	81.5	
	Pregabalin 600mg/d	PBO	Τουλάχιστον 50% μείωση έντασης του πόνου	1	20	882/2445	523/2250	8.3 (6.84, 10.56)	5.1*10 ⁻²⁰	74.8	
	Pregabalin 600mg/d	PBO	Βελτίωση PGIC κατά «πολύ» ή «πάρα πολύ»	1	10	740/1461	483/1272	7.88 (6.12, 11.05)	9.1*10 ⁻¹²	77.7	
	Pregabalin 150mg/d	PBO	Αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών	2	6	34/517	31/541	119.92 NNTH (48.77, 26.9 NNTH)	ΜΣΣ	0.0	
	Pregabalin 300mg/d	PBO	Αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών	2	18	199/2133	112/2184	22.77 NNTH (35.16 NNTH, 16.84 NNTH)	2.7*10 ⁻⁰⁸	43.7	
	Pregabalin 600mg/d	PBO	Αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών	2	21	300/2666	119/2358	16.64 NNTH (22.11 NNTH, 13.34 NNTH)	2.3*10 ⁻¹⁵	84.5	
	Pregabalin 150mg/d	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	3	11/267	11/275	735.49 NNTH (31.83, 29.29 NNTH)	ΜΣΣ	36.0	
	Pregabalin 300mg/d	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	17	61/1979	54/2133	213.43 NNTH (181.28, 67.17 NNTH)	ΜΣΣ	12.1	
	Pregabalin 600mg/d	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	16	70/2045	66/1950	453.68 NNTH (108.16, 73.24 NNTH)	ΜΣΣ	29.6	
Mavrenezouli I, 2013	Pregabalin	PBO	Υπό όρους απόκριση	1	8	730/1276	270/645	6.11 (4.75, 8.55)	7.1*10 ⁻¹²	0.0	
	Pregabalin	Venlafaxine	Υπό όρους απόκριση	1	2	188/292	125/193	58.61 NNTH (14.72, 9.8 NNTH)	ΜΣΣ	90.6	
	Pregabalin	PBO	Διακοπή της θεραπείας λόγω μη ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών	2	8	164/1440	60/705	34.19 NNTH (460.32 NNTH, 17.76 NNTH)	0.034	0.0	
	Pregabalin	Venlafaxine	Διακοπή της θεραπείας λόγω μη ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών	2	2	234/335	45/226	1.87 NNTH (2.13 NNTH, 1.66 NNTH)	< 1*10 ⁻³⁸	98.0	
Derry S, 2016	Iνομυαλγία [2007]	Pregabalin 300mg/d	PBO	Τουλάχιστον 50% μείωση έντασης του πόνου	1	4	148/686	99/689	13.8 (8.87, 31.02)	4.2*10 ⁻⁰⁴	0.00
		Pregabalin 450mg/d	PBO	Τουλάχιστον 50% μείωση έντασης του πόνου	1	5	226/937	129/937	9.66 (7.22, 14.6)	6.8*10 ⁻⁰⁹	0.00
		Pregabalin 600mg/d	PBO	Τουλάχιστον 50% μείωση έντασης του πόνου	1	3	136/564	82/558	10.62 (7.16, 20.52)	4.9*10 ⁻⁰⁵	36.15
		Pregabalin 300mg/d	PBO	Τουλάχιστον 50% μείωση έντασης του πόνου	1	4	268/686	194/689	9.13 (6.29, 16.59)	1.3*10 ⁻⁰⁵	0.00
		Pregabalin 450mg/d	PBO	Τουλάχιστον 50% μείωση έντασης του πόνου	1	5	400/937	270/937	7.22 (5.52, 10.43)	2.0*10 ⁻¹⁰	19.53
		Pregabalin 600mg/d	PBO	Τουλάχιστον 50% μείωση έντασης του πόνου	1	3	220/564	158/558	9.35 (6.21, 18.92)	1.1*10 ⁻⁰⁴	10.89
		Pregabalin 300mg/d	PBO	Βελτίωση PGIC κατά «πολύ» ή «πάρα πολύ»	1	4	245/686	185/689	11.27 (7.29, 24.79)	3.3*10 ⁻⁰⁴	27.67
		Pregabalin 450mg/d	PBO	Βελτίωση PGIC κατά «πολύ» ή «πάρα πολύ»	1	5	331/932	251/937	11.43 (7.74, 21.79)	3.8*10 ⁻⁰⁵	0.00
		Pregabalin 600mg/d	PBO	Βελτίωση PGIC κατά «πολύ» ή «πάρα πολύ»	1	3	225/564	151/558	7.78 (5.46, 13.5)	3.8*10 ⁻⁰⁶	46.60
		Pregabalin 300mg/d	PBO	Βελτίωση PGIC κατά «πάρα πολύ»	1	4	115/686	72/689	16.08 (10.36, 35.99)	3.9*10 ⁻⁰⁴	56.10
		Pregabalin 450mg/d	PBO	Βελτίωση PGIC κατά «πάρα πολύ»	1	5	163/932	88/937	12.41 (9.1, 19.48)	6.7*10 ⁻⁰⁸	69.00
		Pregabalin 600mg/d	PBO	Βελτίωση PGIC κατά «πάρα πολύ»	1	3	66/564	40/558	21.98 (12.59, 86.71)	0.009	0.00
		Pregabalin 300mg/d	PBO	Αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών	2	4	113/686	72/689	16.51 NNTH (40.37 NNTH, 10.38 NNTH)	9.1*10 ⁻⁰⁴	32.94
		Pregabalin 450mg/d	PBO	Αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών	2	5	163/937	80/937	11.26 NNTH (16.96 NNTH, 8.43 NNTH)	5.5*10 ⁻⁰⁹	0.00
		Pregabalin 600mg/d	PBO	Αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών	2	3	159/564	62/558	5.85 NNTH (7.96 NNTH, 4.63 NNTH)	1.4*10 ⁻¹³	36.75
		Pregabalin 300mg/d	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	2	4/367	6/368	184.76 (45.15, 88.31 NNTH)	ΜΣΣ	0.00
		Pregabalin 450mg/d	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	3	13/622	7/616	103.41 NNTH (231.75, 42.27 NNTH)	ΜΣΣ	0.00
		Pregabalin 600mg/d	PBO	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	3	2	6/374	6/368	4300.94 (54.44, 55.85 NNTH)	ΜΣΣ	0.00

Σημειώσεις:

Κατάταξη σύμφωνα με τα έσοδα από τις πωλήσεις του 2018, ξεκινώντας από τα μεγαλύτερα.

Οι μη επισημασμένες εγγραφές αντιστοιχούν σε δεδομένα από μετα-ανάλυση ενώ εγγραφές επισημασμένες με γκρίζο χρώμα αντιστοιχούν σε δεδομένα από μονήρεις ΤΚΔ.

Εγγραφές επισημασμένες με πλάγια γραφή υποδηλώνουν ότι δε βρέθηκε μετα-ανάλυση ή ΤΚΔ.

* Βάσει της πρώτης έγκρισης, είτε από τον EMA είτε από τον FDA.

† 1: αποτελεσματικότητα, 2: ασφάλεια, 3: σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

‡ Το N εκφράζει τον αριθμό των μελετών στη μετα-ανάλυση. Το N=1 υποδεικνύει ότι το αποτέλεσμα προέρχεται από μονήρη ΤΚΔ.

Συντομογραφίες: ACR: American college of rheumatology scale - κλίμακα του Αμερικανικού κολεγίου ρευματολογίας, AF: atrial fibrillation - κολπική μαρμαρυγή, AS: ankylosing spondylitis - αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ASAS: assessment of spondyloarthritis international society - κλίμακα αξιολόγησης της διεθνούς κοινότητας σπονδυλοαρθρίτιδας, ASCT: autologous stem cell transplant - αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων, BCG: Bacillus Calmette-Guerin, BCVA: best corrected visual acuity - καλύτερη διορθωμένη οπτική οξύτητα, CAD: coronary artery disease - στεφανιαία νόσος, CAP: community-acquired pneumonia - πνευμονία που αποκτήθηκε από την κοινότητα, CD20: B-lymphocyte antigen CD20 - αντιγόνο Β-λεμφοκυττάρων CD20, Chemo: chemotherapy - χημειοθεραπεία, CV: cardiovascular - καρδιαγγειακό, DEX: dexamethasone - δεξαμεθαζόνη, DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drugs - αντιρευματικό φάρμακο τροποποιητικό της νόσου, DRSS: diabetic retinopathy severity scale score - βαθμολογία κλίμακας σοβαρότητας διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, EMA: European Medicines Agency - Ευρωπαϊκός οργανισμός φαρμάκων, ETDERS: early treatment for diabetic retinopathy study - μελέτη έγκαιρης θεραπείας για διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, FDA: United States Food & Drug Administration - οργανισμός ελέγχου τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ, HAQ: health assessment questionnaire - ερωτηματολόγιο αξιολόγησης υγείας, IFN: interferon - ιντερφερόνη, MI: myocardial infarction - έμφραγμα του μυοκαρδίου, MTX: methotrexate - μεθοτρεξάτη, NA: not applicable - μη εφαρμόσιμο, NNT: number needed to treat - αριθμός ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν, NNTH: number needed to treat for harm - επιβλαβής αριθμός ατόμων που πρέπει να θεραπευτούν, PAD: peripheral artery disease - περιφερική αρτηριακή νόσος, PASI: psoriasis area and severity score - κλίμακα σοβαρότητας και έκτασης της ψωρίασης, PBO: placebo - εικονικό φάρμακο, PCV-13: pneumococcal 13-valent conjugate vaccine - συζευγμένο 13-δύναμο εμβόλιο πνευμονιόκοκκου, PE: pulmonary embolism - πνευμονική εμβολή, PGA: physician global assessment - κλίμακα ολικής αξιολόγησης από τον ιατρό, PGIC: patient global impression of change scale - κλίμακα ολικής αλλαγής της εντύπωσης του ασθενούς, RT: radiotherapy - ακτινοθεραπεία, SOC: standard of care - πρότυπο φροντίδας, TNF: tumor necrosis factor - παράγοντας νέκρωσης όγκων, VTE: venous thromboembolism - φλεβικός θρομβοεμβολισμός, ΜΣΣ: μη στατιστικά σημαντικό, ΣΑΕ: σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ΤΚΔ: τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή.

Πίνακας Β3: Αξιολόγηση ποιότητας των 49 δημοσιεύσεων που παρουσίασαν μία μετα-ανάλυση για τα 15 κορυφαία σε πωλήσεις φάρμακα με τη χρήση του εργαλείου AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews).

Author, Year	Reference	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	AMSTAR score
Mavrenzouli I, 2013	23512146	1	CAN	CAN	CAN	0	1	1	0	1	0	0	4
Pulman J, 2014	24623260	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	9
Lemos LLP, 2014	24728068	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	8
de Lemos LL, 2014	25054600	0	1	CAN	1	0	1	1	0	1	1	0	6
Kawalec P, 2015	25441421	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	7
Hazlewood GS,2015	25448924	0	CAN	1	1	1	1	1	1	1	0	0	7
Nunes AA, 2017	25797826	0	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	6
Maxwell LJ, 2015	25887212	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10
Walters G, 2015	26400765	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10
Wang J, 2016	26528924	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	4
Ungprasert P, 2016	26610638	0	1	1	CAN	0	1	1	0	1	0	0	5
Zhang ZM, 2016	26780088	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	8
Corbett M, 2016	26847392	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	9
Sarwar S, 2016	26857947	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	10
Ning GZ, 2016	27020475	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	7
Singh JA, 2016	27175934	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	8
Ilic I, 2016	27579775	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	6
Derry S, 2016	27684492	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
MacDonald JK, 2016	27885650	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10
Xiong B, 2016	27921577	0	CAN	CAN	0	0	1	1	0	1	1	0	4
Roviello G, 2017	28242502	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	7
Vidal L, 2017	28336303	0	CAN	CAN	CAN	1	1	CAN	CAN	1	1	0	4
Zhou X, 2017	28355276	0	1	CAN	0	0	1	1	0	1	0	0	4
Singh JA, 2017	28481462	0	1	CAN	CAN	1	1	1	0	1	0	0	5
Unverzagt, 2017	28504837	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	10
Caldeira D, 2017	28579855	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	5
Hao C,2016	28658143	0	1	CAN	0	0	1	1	0	1	1	0	5
Abdulaali R, 2017	28668628	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	7
McCarthy PA, 2017	28742454	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	4
Bilal J, 2018	28926467	0	1	CAN	CAN	0	1	1	0	1	1	0	5
Wang X, 2017	28938692	0	CAN	1	0	0	1	0	0	1	1	0	4
Zhao S, 2017	29171009	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	7
Singh S, 2018	29205406	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	9
Sbidian E, 2017	29271481	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10
Bruins Slot KMH, 2018	29509959	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	9
Menshawy A, 2017	29957656	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	6
Nguyen CL, 2018	29977815	0	1	CAN	CAN	1	1	1	0	1	1	0	6
Ming S, 2018	30013320	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	4
Sangroongruangsri S, 2018	30071180	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	6
Luo XW, 2018	30174457	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	3

Donahue KE, 2018	30199187	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	10
Ameratunga M, 2018	30480778	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10
Xu Z, 2018	30628185	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	6
Derry S, 2019	30673120	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
Saad ED, 2019	30709633	1	CAN	1	1	1	1	0	0	1	0	0	6
Tchero S, 2019	30924446	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	4
Wu D, 2019	31015833	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	6
Zhou Y, 2019	31053172	0	CAN	1	1	0	1	1	0	1	1	0	6
Cao Y, 2019	31130487	0	CAN	1	1	0	1	0	0	1	0	0	4

Συντομογραφίες: CAN: Cannot answer – δε δύναται να απαντηθεί.

Σημειώσεις:

Επιμέρους στοιχεία του εργαλείου AMSTAR στην Αγγλική γλώσσα:

Q1. Was an 'a priori' design provided? The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review. *Note: Need to refer to a protocol, ethics approval, or pre-determined/a priori published research objectives to score a "yes."*

Q2. Was there duplicate study selection and data extraction? There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place. *Note: 2 people do study selection, 2 people do data extraction, consensus process or one person checks the other's work.*

Q3. Was a comprehensive literature search performed? At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found. *Note: If at least 2 sources + one supplementary strategy used, select "yes" (Cochrane register/Central counts as 2 sources; a grey literature search counts as supplementary).*

Q4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion? The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc. *Note: If review indicates that there was a search for "grey literature" or "unpublished literature," indicate "yes." SIGLE database, dissertations, conference proceedings, and trial registries are all considered grey for this purpose. If searching a source that contains both grey and non-grey, must specify that they were searching for grey/unpublished lit.*

Q5. Was a list of studies (included and excluded) provided? A list of included and excluded studies should be provided. *Note: Acceptable if the excluded studies are referenced. If there is an electronic link to the list but the link is dead, select "no."*

Q6. Were the characteristics of the included studies provided? In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported. *Note: Acceptable if not in table format as long as they are described as above.*

Q7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo-controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant. *Note: Can include use of a quality scoring tool or checklist, e.g., Jadad scale, risk of bias, sensitivity analysis, etc., or a description of quality items, with some kind of result for EACH study ("low" or "high" is fine, as long as it is clear which studies scored "low" and which scored "high"; a summary score/range for all studies is not acceptable).*

Q8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations. *Note: Might say something such as "the results should be interpreted with caution due to poor quality of included studies." Cannot score "yes" for this question if scored "no" for question 7.*

Q9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity, I²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?). *Note: Indicate "yes" if they mention or describe heterogeneity, i.e., if they explain that they cannot pool because of heterogeneity/variability between interventions.*

Q10. Was the likelihood of publication bias assessed? An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). *Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.*

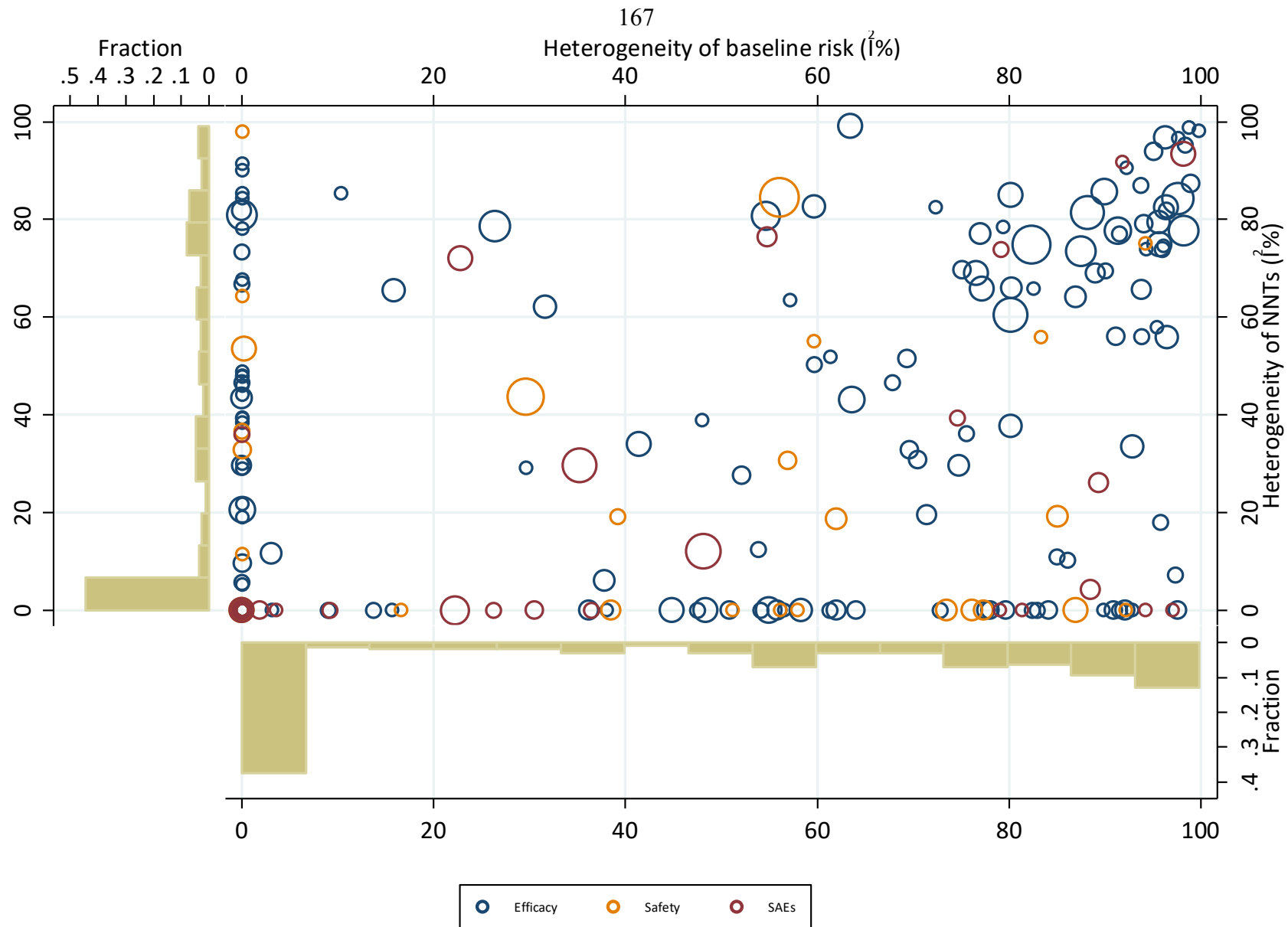
Q11. Was the conflict of interest included? Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies. *Note: To get a "yes," must indicate source of funding or support for the systematic review AND for each of the included studies.*

Πίνακας Β4: Αξιολόγηση του κινδύνου για μεροληψία των 31 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (ΤΚΔ) που αξιολογούσαν τα 15 κορυφαία σε πωλήσεις φάρμακα, για τις οποίες δεν υπήρχε διαθέσιμη μετα-ανάλυση.

Συγγραφέας, Έτος δημοσίευσης	Φάρμακο	Διαδικασία τυχαιοποίησης	Απόκρυψη κατανομής	Τυφλοποίηση	Ελλιπή δεδομένα για τα αποτελέσματα	Επιλεκτική αναφορά	Άλλες πηγές μεροληψίας
Angelli G, 2013	Apixaban	Ναι	Ασαφές	Ναι	Ασαφές	Ασαφές	Ναι
Bonten MJ, 2015	Pneumococcal 13-valent conjugate	Ασαφές	Όχι	Ασαφές	Ναι	Ασαφές	Ασαφές
Cowen EEW, 2019	Pembrolizumab	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι	Ασαφές	Ναι
Edwards JC, 2004	Rituximab	Ασαφές	Ασαφές	Ναι	Όχι	Ασαφές	Ναι
Eikelboom JW, 2017	Rivaroxaban	Ασαφές	Ασαφές	Ναι	Ναι	Ασαφές	Ναι
Fenau P, 2011	Lenalidomide	Ασαφές	Ασαφές	Όχι	Όχι	Ασαφές	Ναι
Ferris RL, 2016	Nivolumab	Ασαφές	Ασαφές	Όχι	Ναι	Ασαφές	Ασαφές
Finn RS, 2019	Pembrolizumab	Ναι	Ασαφές	Ασαφές	Ναι	Ναι	Ναι
Fradet Y, 2019	Pembrolizumab	Ασαφές	Ασαφές	Όχι	Όχι	Ασαφές	Ναι
Ikuno Y, 2015	Aflibercept	Ασαφές	Ασαφές	Ασαφές	Ασαφές	Ασαφές	Ασαφές
Landells I, 2015	Ustekinumab	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ασαφές	Ναι
Leonard JP, 2019	Lenalidomide	Ασαφές	Όχι	Ασαφές	Ναι	Ναι	Ασαφές
Lloyd Clark D, 2015	Aflibercept	Ασαφές	Ασαφές	Ναι	Ναι	Ασαφές	Ασαφές
Lovell DJ, 2008	Adalimumab	Ασαφές	Ασαφές	Ναι	Όχι	Ασαφές	Ναι
Motzer RJ, 2015	Nivolumab	Ναι	Ασαφές	Όχι	Όχι	Ασαφές	Ναι
Motzer RJ, 2018	Nivolumab	Ναι	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι	Ασαφές
NCT02564263	Pembrolizumab	Ασαφές	Ασαφές	Όχι	Ασαφές	Ασαφές	Ασαφές
NCT02718326	Aflibercept	Ασαφές	Ασαφές	Ασαφές	Ασαφές	Ασαφές	Ασαφές
Paller AS, 2008	Etanercept	Ασαφές	Ασαφές	Όχι	Ναι	Ασαφές	Ναι
Papp K, 2017	Adalimumab	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ασαφές	Ασαφές
Pascal J, 2017	Rituximab	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι	Ασαφές	Ναι
Present DH 1999	Infliximab	Ναι	Ασαφές	Ασαφές	Ασαφές	Ασαφές	Ναι
Rini BI, 2019	Pembrolizumab	Ασαφές	Ασαφές	Όχι	Όχι	Ασαφές	Ναι
Sands BE, 2004	Infliximab	Ναι	Ασαφές	Ναι	Ναι	Ασαφές	Ναι
Sands BE, 2019	Ustekinumab	Ναι	Όχι	Ασαφές	Ναι	Ναι	Ναι
Shitara K, 2018	Pembrolizumab	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι	Ασαφές	Ασαφές
Spyropoulos AC, 2018	Rivaroxaban	Ναι	Ναι	Ναι	Ασαφές	Ναι	Ασαφές
Tewari KS, 2014	Bevacizumab	Ασαφές	Ασαφές	Όχι	Όχι	Ασαφές	Ναι
Treny M, 2016	Lenalidomide	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι	Ασαφές	Ναι
Wallace CA, 2011	Etanercept	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Ασαφές	Ναι
Weber J, 2017	Nivolumab	Ασαφές	Ασαφές	Ασαφές	Όχι	Ασαφές	Ναι

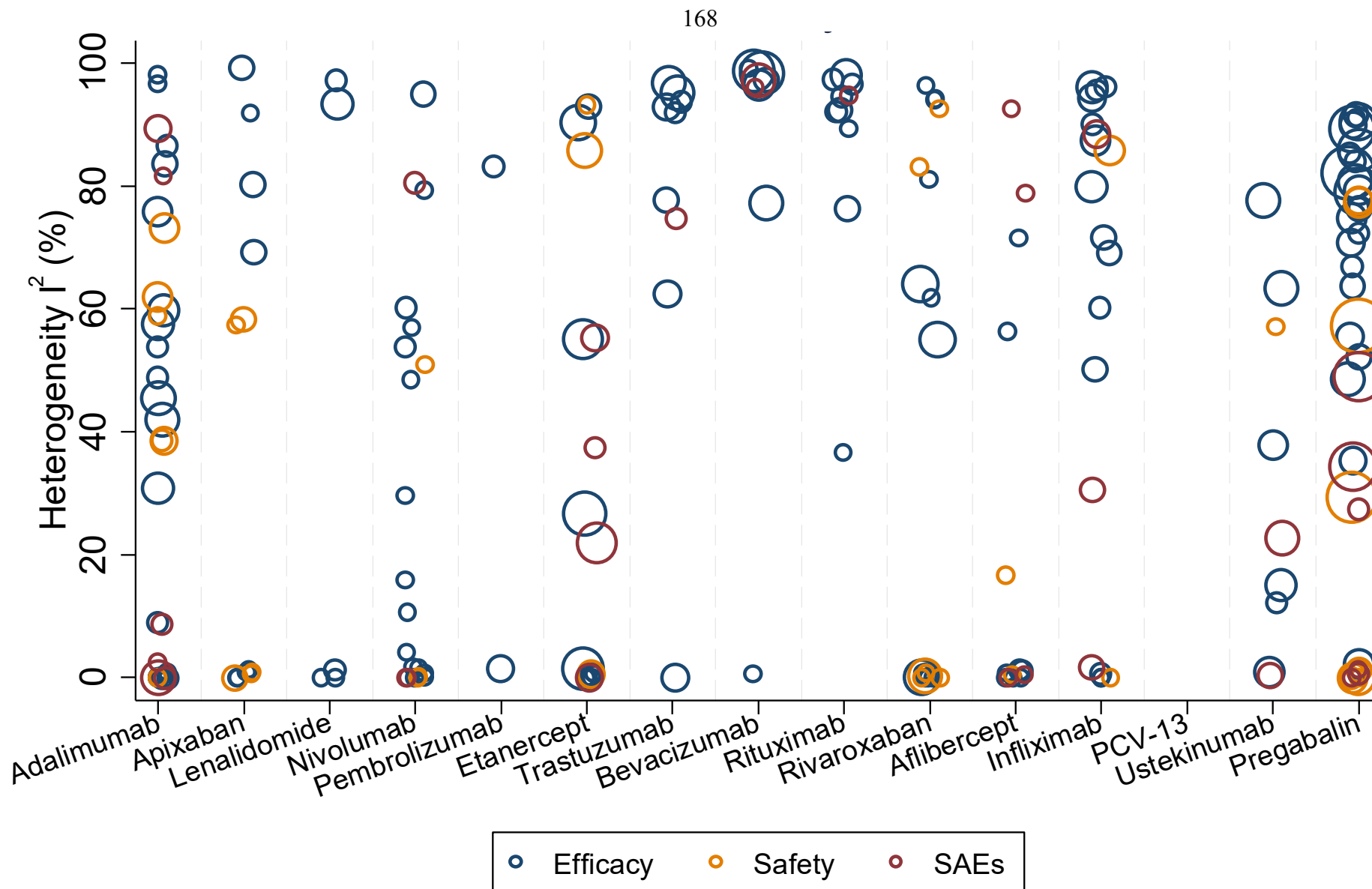


Εικόνα Β1: Ποσοστό συμβάντων στην ομάδα ελέγχου για τις 170 συσχετίσεις από μονήρεις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και για τις 225 συσχετίσεις από μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τα 15 κορυφαία σε πωλήσεις φάρμακα του έτους 2018 (κατά σειρά εισόδων).
Σημείωση: Το μέγεθος των κύκλων είναι ανάλογο του αριθμού των μελετών.



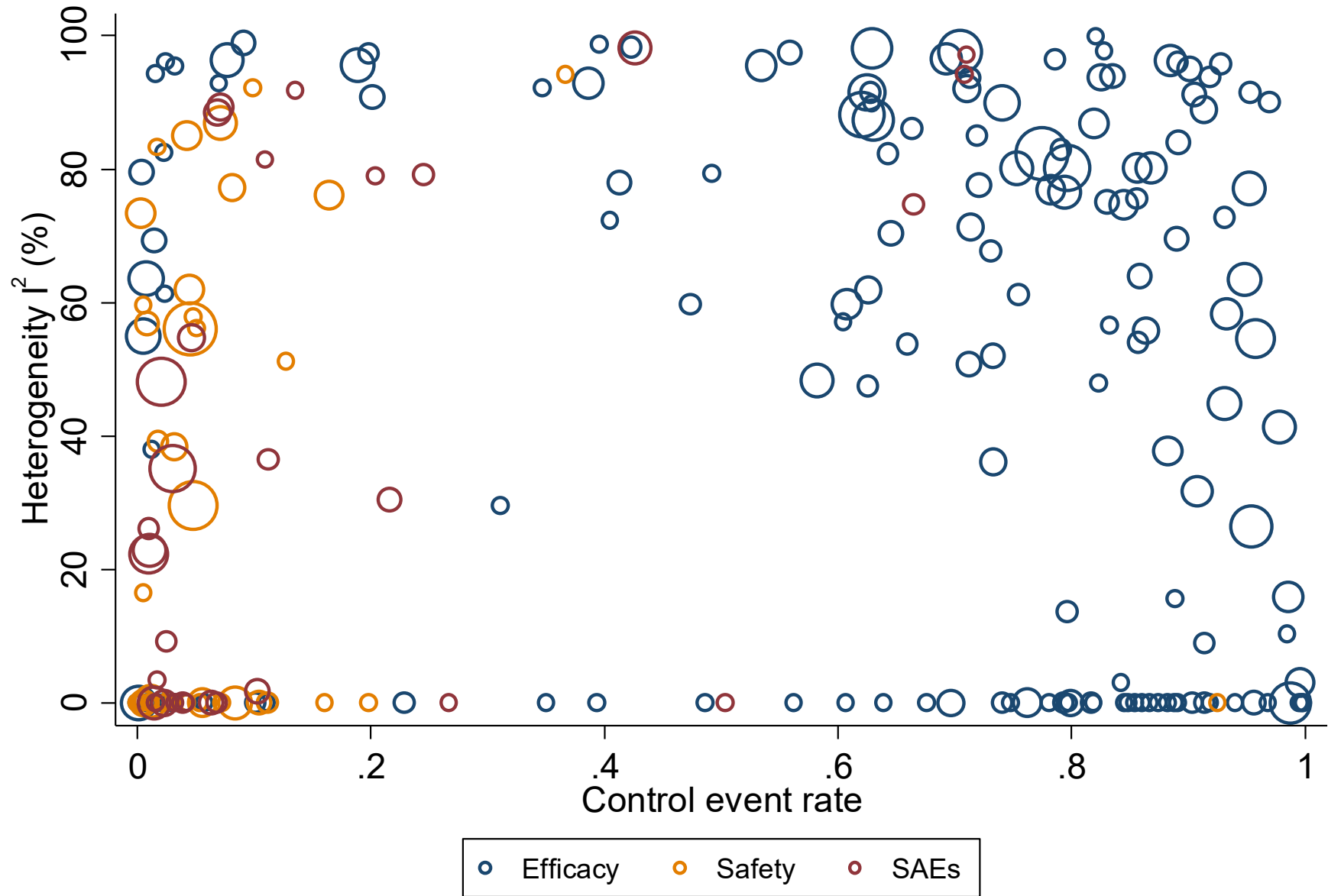
Εικόνα Β2: Επιμέρους ιστογράμματα και στικτόγραμμα της συσχέτισης της ετερογένειας του συνοπτικού ποσοστού συμβάντων στην ομάδα ελέγχου με την ετερογένειά των εκτιμήσεων του αριθμού ατόμων που απαιτείται για θεραπεία (number needed to treat - NNT) στις 225 μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τα 15 κορυφαία σε πωλήσεις φάρμακα του έτους 2018.

Σημείωση: Το μέγεθος των κύκλων είναι ανάλογο του αριθμού των μελετών.



Εικόνα Β3: Ετερογένεια του συνοπτικού ποσοστού συμβάντων στην ομάδα ελέγχου για τις 225 μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τα 15 κορυφαία σε πωλήσεις φάρμακα του έτους 2018 (κατά σειρά εσόδων).

Σημείωση: Το μέγεθος των κύκλων είναι ανάλογο του αριθμού των μελετών.



Εικόνα B4: Στικτόγραμμα της συσχέτισης του συνοπτικού ποσοστού συμβάντων στην ομάδα ελέγχου με την ετερογένειά του στις 225 μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για τα 15 κορυφαία σε πωλήσεις φάρμακα του έτους 2018.
Σημείωση: Το μέγεθος των κύκλων είναι ανάλογο του αριθμού των μελετών.