

**Celekoksyb (Aclexa®)  
w leczeniu objawowym ChZS, RZS,  
ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych  
narządu ruchu**

**Analiza kliniczna**

---



Warszawa 2014



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Wkład pracy:**

[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

KRKA-Polska Sp. z o.o.  
ul. Równoległa 5  
02-235 Warszawa, Polska

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]

## SPIS TRESCI

<b>SPIS TRESCI</b> .....	<b>4</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>7</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>9</b>
<b>1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>16</b>
<b>2 CEL ANALIZY</b> .....	<b>17</b>
<b>3 METODYKA</b> .....	<b>18</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	18
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	19
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	20
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	20
3.5 Metody syntezy danych.....	22
<b>4 WYNIKI</b> .....	<b>23</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	23
4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy.....	23
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	34
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego .....	36
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	41
4.2.3 Opis populacji.....	46
4.2.4 Opis punktów końcowych .....	57
4.2.5 Ocena skuteczności z podziałem na wskazania .....	67
4.2.5.1 Choroba zwyrodnieniowa stawów .....	67
4.2.5.1.1 Globalna ocena stanu zdrowia .....	67
4.2.5.1.2 Nasilenie objawów choroby wg WOMAC Osteoarthritis Index i Osteoarthritis Severity Index .....	69
4.2.5.1.3 Nasilenie bólu wg kwestionariusza American Pain Society (APS) i skali VAS.....	73
4.2.5.1.4 Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii .....	74
4.2.5.2 Reumatoidalne zapalenie stawów .....	76
4.2.5.2.1 Parametry oceniające nasilenie objawów i aktywność choroby.....	76
4.2.5.2.2 Ocena stanu zdrowia wg kwestionariusza HAQ oraz SF-36 .....	77

4.2.5.3	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa .....	80
4.2.5.3.1	Parametry oceniające nasilenie objawów i aktywność choroby.....	80
4.2.5.4	Ostre stany zapalne narządu ruchu .....	82
4.2.5.4.1	Parametry oceniające nasilenie objawów.....	82
4.2.5.4.2	Parametry oceniające zadowolenie z leczenia.....	84
4.2.6	Ocena skuteczności we wszystkich analizowanych wskazaniach.....	86
4.2.6.1	Globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta.....	86
4.2.6.2	Globalna ocena stanu zdrowia wg lekarza .....	89
4.2.6.3	Nasilenie bólu w skali VAS.....	90
4.2.6.4	Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii .....	92
4.2.7	Ocena bezpieczeństwa .....	94
4.2.7.1	Zdarzenia niepożądane ogółem .....	94
4.2.7.2	Zdarzenie niepożądane w obrębie układu pokarmowego .....	99
4.2.7.3	Inne zdarzenie niepożądane.....	116
<b>5</b>	<b>OGRANICZENIA ANALIZY .....</b>	<b>128</b>
<b>6</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>129</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	129
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	130
6.2.1	Ocena skuteczności .....	130
6.2.1.1	Choroba zwyrodnieniowa stawów .....	130
6.2.1.2	Reumatoidalne zapalenie stawów .....	130
6.2.1.3	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa .....	131
6.2.1.4	Ostre stany zapalne narządu ruchu.....	131
6.2.1.5	Całkowita ocena skuteczności .....	132
6.2.2	Ocena bezpieczeństwa .....	132
6.3	Wyniki innych analiz .....	133
6.3.1	Przeglądy systematyczne i metaanalizy.....	133
6.3.2	Informacje na temat bezpieczeństwa selektywnych i nieselektywnych NLPZ pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA.....	135
<b>7</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>139</b>
<b>8</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>140</b>

---

---

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności celekoksybu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 31.07.2014 r. ....	140
8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności celekoksybu w bazie EMBASE na dzień 31.07.2014 r. ....	142
8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności celekoksybu w bazie Cochrane na dzień 31.07.2014 r. ....	144
8.4 Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.....	145
8.5 Zestawienie badań wtórnych zakwalifikowanych do przeglądu .....	147
8.6 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych i wtórnych wraz z powodem odrzucenia.....	148
8.7 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 149	
8.8 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp. ....	153
8.9 Kwestionariusz Osteoarthritis Severity Index.....	154
8.10 Kwestionariusz Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index.....	157
8.11 Kwestionariusz Stanu Zdrowia (ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> , HAQ) 158	
8.12 Kwestionariusz SF-36 .....	160
8.13 Kwestionariusz BASFI (ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> ).165	
8.14 Kwestionariusz BASDAI (ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> ) 166	
8.15 Wskaźnik niepełnosprawności wg ASES (ang. <i>Association of Shoulder and Elbow Surgeons</i> ) .....	167
8.16 Modified Brief Pain Inventory – Short Form.....	170
8.17 Punkty końcowe ocenione w badaniach zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>
8.18 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.) .....	172
<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>174</b>
<b>SPIS RYCIN.....</b>	<b>177</b>
<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>180</b>

---

## SKRÓTY I AKRONIMY

ACA	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>Available Case Analysis</i> )
ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. <i>American College of Rheumatology</i> )
AHRQ	Amerykańska Agencja Badawcza (ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APS	Amerykańskie Towarzystwo Bólu (ang. <i>American Pain Society</i> )
ASAS	międzynarodowa grupa ekspertów w dziedzinie spondylo-artretyzmu (ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i> )
ASES	Stowarzyszenie Chirurgów Barku i Łokcia (ang. <i>Association of Shoulder and Elbow Surgeons</i> )
BASDAI	skala oceny aktywności choroby (ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> )
BASFI	skala oceny funkcjonowania (ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> )
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies In Health</i> )
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, działający w ramach Europejskiej Agencji Leków, EMA (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i> )
ChZS	Choroba Zwyródnieniowa Stawów
COX-2	cyklooksyzgenaza indukowana, jedna z dwóch izoform enzymu cyklooksyzgenazy
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C Reactive Protein</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
HAQ	Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia (ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> )

HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
INAHTA	Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
MD	średnia różnica (ang. <i>Mean Difference</i> )
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy/wystąpiło zdarzenie niepożądane
N	liczba pacjentów w grupie/badaniu
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NSAID	niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. <i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i> )
OA	choroba zwyrodnieniowa stawów (ang. <i>OsteoArthritis</i> )
p	poziom krytyczny testu (ang. <i>p-value</i> )
PHQ	Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta (ang. <i>Patient Health Questionnaire</i> )
PP	analiza zgodna z protokołem badania (ang. <i>Per-Protocol</i> )
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i> )
RZS	Reumatoidalne Zapalenie Stawów
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities
ZZSK	Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa



## STRESZCZENIE

### Tło kliniczne

Celekoksyb jest doustnym, selektywnym inhibitorem cyklooksygenazy typu 2 (COX-2) w zakresie dawek terapeutycznych (od 200 mg do 400 mg na dobę). COX-2 jest jedną z izoform cyklooksygenazy, enzymu warunkującego powstawanie prostaglandyn, która jest odpowiedzialna przede wszystkim za syntezę prostanoidowych mediatorów bólu, stanu zapalnego i gorączki.

Cechą wspólną ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanów zapalnych narządu ruchu jest miejscowe występowanie takich objawów jak ból oraz stan zapalny.

### Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania celekoksybu (Aclera®) w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych.

### Metody

W dniu 31.07.2014 r. przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokse-  
nem w leczeniu objawów ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanów zapalnych narządu ruchu. Przeszukano bazy medyczne MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane, strony agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz strony agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (URPL, EMA, FDA). W procesie wyszukiwania korzystano również z piśmiennictwa znalezionych artykułów. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych i przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria oraz dodatkowo najnowszych badań wtórnych, w których przedstawiono dane na temat bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokse-  
nem w możliwie najszerszej populacji pacjentów. Uwzględnienie w analizie bezpieczeństwa badań wtórnych dotyczących szerszej populacji niż analizowana w ramach AK miało dostarczyć dodatkowych danych na temat bezpieczeństwa obu leków.

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

#### Metodologia włączonych badań

Zidentyfikowano 12 badań RCT (14 publikacji) spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu. Wśród odnalezionych badań 6 dotyczyło ChZS, 1 dotyczyło RZS, 1 dotyczyło ZZSK, a 3 dotyczyły ostrych stanów zapalnych narządu ruchu. Ponadto odnaleziono 1 badanie, w którym oceniono bezpieczeństwo leków w populacji pacjentów z ChZS lub RZS. Łącznie w badaniach wzięło udział 6900 pacjentów, w tym 4087 chorych na ChZS, 1297 chorych na RZS, 611 chorych na ZZSK i 905 osób z ostrym stanem zapalnym na-

rzędu ruchu. W analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie zarejestrowane dawki celekoksybu i naproksenu. Faza randomizowana w badaniach dotyczących ChZS, RZS i ZZSK trwała od 6 do 26 tygodni, a w badaniach dotyczących ostrych stanów zapalnych narządu ruchu 1-2 tygodnie.

Wszystkie zakwalifikowane badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Badania w skali Jadad uzyskały od 3 do 5 punktów. Obniżenie oceny w skali Jadad wynikało z braku opisu randomizacji i/lub zaślepienia. Średnia ocena w skali Jadad dla włączonych badań wyniosła 4,5, co świadczy o wysokiej jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu.

### Ocena skuteczności

#### *Choroba zwyrodnieniowa stawów*

Analiza dostępnych danych (6 badań, N=4087) wykazała brak znamienych różnic między grupą leczonych celekoksybem i grupą leczonych naproksenem pod względem:

- poprawy/braku zmian/pogorszenia globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta;
- poprawy/braku zmian/pogorszenia globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza;
- szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie ocenionej WOMAC Osteoarthritis Index, zarówno biorąc pod uwagę wynik całkowity jak i poszczególne podskale: nasilenie bólu, sztywność stawów, funkcjonowanie fizyczne;
- zmiany nasilenia objawów ChZS ocenionych WOMAC Osteoarthritis Index, zarówno biorąc pod uwagę wynik całkowity jak i poszczególne podskale: nasilenie bólu, sztywność stawów, funkcjonowanie fizyczne;
- zmiany nasilenia objawów ChZS ocenionych Osteoarthritis Severity Index;
- szybkości ustępowania bólu w pierwszym tygodniu leczenia ocenionej kwestionariuszem APS;
- szansy uzyskania odpowiedzi leczenie w skali VAS oceniającej nasilenie bólu;
- zmiany nasilenia bólu w skali VAS;
- ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii.

#### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Analiz danych z jednego badania (N=1149) wykazała statystycznie istotną przewagę celekoksybu w porównaniu z naproksenem pod względem:

- poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta (RR=1,39; 95%CI: 1,02; 1,90; p=0,04; RD=0,07; 95%CI: 0,01; 0,14; p=0,03);
- zmniejszania liczby tkliwych/bolesnych stawów (MD=-2,50; 95%CI: -4,64; -0,36; p=0,02).

Jednocześnie nie wykazano znamienych różnic między celekoksybem i naproksenem pod względem:

- szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie ocenionej ACR20;
- poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza;
- ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii;
- zmiany nasilenia bólu w skali VAS;
- zmniejszania liczby obrzękniętych stawów;
- skracania czasu trwania porannej sztywności;
- obniżania stężenia białka CRP;
- poprawy sprawności ocenionej kwestionariuszem HAQ;
- poprawy ogólnego stanu zdrowia ocenionego kwestionariuszem SF-36, zarówno w 8 elementach kwestionariusza jak i w sumarycznych komponentach: fizycznej i psychicznej.

#### *Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa*

Analiz danych z jednego badania (N=611) wykazała statystycznie istotną przewagę naproksenu w porównaniu z celekoksybem pod względem:

- szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie wg ASAS 20 Improvement Criteria (RR=0,79; 95%CI: 0,66; 0,95; p=0,01; RD=-0,12; 95%CI: -0,22; -0,03; p=0,01);
- zmniejszania nasilenia bólu w skali VAS (MD=6,39; 95%CI: 1,23; 11,55; p=0,02);
- zmniejszania nasilenia bólu odczuwanego w nocy w skali VAS (MD=7,12; p≤0,05);
- poprawy globalnej oceny aktywności choroby w ocenie pacjenta w skali VAS (MD=6,32; 95%CI: 0,74; 11,90; p=0,03),
- poprawy sprawności ocenionej kwestionariuszem BASFI (MD=5,76; 95%CI: 1,77; 9,75; p<0,01).

Jednocześnie nie wykazano znamienych różnic między celekoksybem i naproksenem pod względem ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii.

Nie można ocenić czy różnice między grupą leczonych celekoksybem i leczonych naproksenem w punktach końcowych: globalna ocena aktywności choroby w ocenie lekarza w skali VAS, aktywność choroby wg kwestionariusza BASDAI oraz stężenie białka CPR uzyskały istotność statystyczną.

#### *Ostre stany zapalne narządu ruchu*

Analiza danych z 3 badań (N=905) nie wykazała znamiennej różnicy między grupą leczonych celekoksybem a grupą leczonych naproksenem pod względem:

- poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta;

- poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza (całkowite lub częściowe wyzdrowienie);
- poprawy codziennego funkcjonowania wg pacjenta;
- ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii;
- poprawy wskaźnika niepełnosprawności wg ASES;
- zmniejszania nasilenia bólu podczas obciążania nogi ciężarem ciała (ocena w skali VAS);
- zmniejszania nasilenie bólu podczas spoczynku (ocena w skali VAS);
- zmniejszania nasilenie bólu podczas uruchamiania stawu (ocena w skali VAS);
- zmniejszania nasilenie bólu odczuwanego w nocy (ocena w skali VAS);
- poprawy funkcjonowania wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form;
- zmniejszania nasilenia bólu wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form;
- odsetka pacjentów oceniających terapię jako dobrą lub bardzo dobrą;
- odsetka pacjentów, u których w ocenie lekarza zastosowana terapia była dobra lub bardzo dobra;
- oceny zadowolenia z terapii wg pacjenta;
- oceny zadowolenia z terapii wg lekarza.

#### *Całkowita ocena skuteczności*

Całkowitą ocenę skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem przeprowadzono uwzględniając wyniki wszystkich zakwalifikowanych badań. Wykonano metaanalizy danych w zakresie istotnych punktów końcowych raportowanych w badaniach dotyczących co najmniej 2 z 4 ocenianych wskazań terapeutycznych.

Analiza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem we wszystkich analizowanych wskazaniach (ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanach zalanych narządu ruchu) nie wykazała statystycznie istotnych różnic między lekami pod względem:

- poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta;
- braku zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta;
- pogorszenia globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta;
- poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza;
- zmniejszania nasilenia bólu w skali VAS;
- ryzyka przerywania leczenia z powodu braku skuteczności terapii.

#### Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem przeprowadzono uwzględniając zdarzenie niepożądane raportowane we wszystkich 12 badaniach zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Analiza bezpieczeństwa wykazała mniejsze ryzyko wystąpienia podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z naproksenam:

- zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego łącznie (RR=0,83; 95%CI: 0,75; 0,91; p<0,001; RD=-0,06; 95%CI: -0,08; -0,03; p<0,001; 8 badań);
- wrzodów żołądka lub dwunastnicy (RR=0,21; 95%CI: 0,15; 0,29; p<0,001; RD=0,28; 95%CI: -0,33; -0,22; p<0,001; I<sup>2</sup>=76%; 2 badania);
- bólu brzucha (RR=0,66; 95%CI: 0,51; 0,86; p=0,002; RD= -0,02; 95%CI: -0,04; -0,01; p=0,003; 9 badań);
- bólu w nadbrzuszu (RR=0,57; 95%CI: 0,33; 1,00; p=0,05; RD=-0,03; 95%CI: -0,07; -0,00; p=0,04; 2 badania);
- nudności (RR=0,70; 95%CI: 0,51; 0,95; p=0,02; RD= -0,02; 95%CI: -0,04; -0,00; p=0,02; 7 badań);
- oddawania gazów (RR=0,63; 95%CI: 0,40; 0,99; p=0,04; RD=-0,02; 95%CI: -0,03; 0,00; p=0,05; 4 badania);
- zaparcie (RR=0,50; 95%CI: 0,27; 0,92; p=0,03; RD=-0,02; 95%CI: -0,03; -0,00; p=0,04; 3 badania).

Jednocześnie wykazano większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z naproksenem bólu stawów (RR=2,25; 95%CI: 1,11; 4,56; p=0,02; RD=0,03; 95%CI: 0,01; 0,05; p=0,01; 2 badania).

Pod względem innych raportowanych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie oraz przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych grupa celekoksybu i grupa naproksenu nie różniły się statystycznie istotnie.

### **Wyniki przeglądu badań wtórnych**

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań wtórnych odnaleziono 3 przeglądy systematyczne badań RCT (Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration 2013, Stam 2012, Trelle 2011), 1 przegląd systematyczny badań obserwacyjnych (McGettin 2011), 2 analizy kanadyjskiej Agencji HTA (CADTH 2013, CADTH 2011 – przeglądy systematyczne badań wtórnych) oraz 1 analizę agencji AHRQ.

W badaniu Stam 2012 wykazano, że celekoksyb w dawce 200 mg/dobę i 400 mg/dobę oraz naproksen w dawce 1 g/dobę w porównaniu z placebo wykazują podobną skuteczność zarówno pod względem łagodzenia bólu jak i usprawnienia funkcjonowania pacjentów z ChZS. Pod względem poprawy globalnej oceny stanu zdrowia pacjentów z ChZS wykazano, że w porównaniu z placebo, większą skuteczność w tym zakresie wykazał celekoksyb niż naproksen. W analizie AHRQ nie wykazano znamienych różnic między celekoksybem i nioselektywnymi NLPZ (w tym naproksenem) w łagodzeniu bólu związanego z ChZS.

Analiza CADTH z 2011 r., na podstawie odnalezionych badań wtórnych, wskazuje na podobną skuteczność celekoksybu i niselektywnych NLPZ, w tym naproksenu, pod względem łagodzenia bólu związanego z ChZS, RZS i ZZSK oraz bólu tkanek miękkich.

W dwóch analizach bezpieczeństwa NLPZ: Trelle 2011 (przegląd systematyczny badań RCT) oraz McGettigan 2011 (przegląd systematyczny badań obserwacyjnych) nie wykazano znamiennej różnicy między celekoksybem a naprokselem pod względem ryzyka wystąpienia dużych incydentów sercowo-naczyniowych.

W najbardziej aktualnej analizie bezpieczeństwa leków z grupy NLPZ (CNT Collaboration w 2013) wykazano znamienne większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania inhibitorów COX-2 w porównaniu z naprokselem:

- dużych incydentów naczyniowych ogółem (RR=1,49; 95%CI: 1,16; 1,92);
- zawału serca niezakończonego zgonem (RR= 2,02; 95%CI: 1,35; 3,02);
- złożonego punktu końcowego: zawał serca lub zgon z powodu choroby wieńcowej (RR=2,11; 95%CI: 1,44; 3,09).

Jednocześnie wykazano statystycznie istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia podczas stosowania inhibitorów COX-2 w porównaniu z naprokselem:

- zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego łącznie (RR=0,37; 95%CI: 0,28; 0,49); w tym:
  - krwawienia (RR= 0,34; 95%CI: 0,23; 0,49);
  - perforacji (RR=0,78; 95%CI: 0,17; 3,61);
  - niedrożności (RR=0,39; 95%CI: 0,25; 0,60).

Analizy CADTH w 2013 roku dokonali oceny bezpieczeństwa NLPZ stosowanych w łagodzeniu bólu na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych. Wnioski dotyczące porównania bezpieczeństwa celekoksybu i naproksenu oparli na wynikach 3 badań wtórnych: CNT Collaboration 2013, Trelle 2011 i McGettigan 2011 (badania włączone do niniejszej analizy). W podsumowaniu analitycy CADTH napisali, że celekoksyb stosowany w łagodzeniu bólu ma podobne całkowite ryzyko wystąpienia dużych incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z niselektywnymi NLPZ, chociaż wykazano statystycznie istotnie większe ryzyko sercowo-naczyniowe podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z naprokselem. Naproksen w porównaniu z innymi niselektywnymi NLPZ ma najniższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego wykazano większe bezpieczeństwo celekoksybu w porównaniu z niselektywnymi NLPZ w krótkim okresie czasu. Poszczególne niselektywne NLPZ mają podobne ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń ze strony układu pokarmowego.

## Wnioski

Analiza dostępnych danych wykazała porównywalną skuteczność celekoksybu i naproksenu w zmniejszaniu dolegliwości u chorych na ChZS, RZS i u osób z ostrymi stanami

zapalnymi narządu ruchu. Jedynie u chorych na ZZSK skuteczniejszy w łagodzeniu objawów choroby okazał się naproksen. Całkowita analiza skuteczności uwzględniająca wszystkie analizowane wskazania potwierdziła równą skuteczność celekoksybu i naproksenu pod względem globalnej poprawy stanu zdrowia pacjentów oraz zmniejszania nasilenia bólu.

Analiza bezpieczeństwa z badań RCT wykazała, że stosowanie celekoksybu w porównaniu z naproksenem wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia wrzodów żołądka lub dwunastnicy oraz innych zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego w tym m.in.: bólu brzucha, nudności.

W wyniku rozszerzonej analizy bezpieczeństwa odnaleziono doniesienia o stwierdzonym zwiększonym ryzyku wystąpienia ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych podczas terapii inhibitorami COX-2, w tym celekoksybem. Jednakże nieznacznie zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych tętnic, które w niektórych przypadkach mogą doprowadzić do zawału serca lub udaru mózgu, wykazano również dla nieselektywnych NLPZ, szczególnie gdy leki te były stosowane w dużych dawkach i przez dłuższy okres. Najbezpieczniejszy pod tym względem okazał się naproksen, choć małego ryzyka zakrzepów w tętnicach związanego z tym lekiem nie można wykluczyć.

## 1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania celokoksybu (Aclexa®) w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych.

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie z naproksenem. Szczegółowe uzasadnienie wyboru interwencji porównawczej przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego.<sup>1</sup>

Tabela poniżej zawiera opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

**Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Pacjenci</b>	Dorośli pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"><li>• chorobą zwyrodnieniową stawów,</li><li>• reumatoidalnym zapaleniem stawów,</li><li>• zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa,</li><li>• ostrym stanem zapalnym narządu ruchu (np. zwichnięcia i skręcenia, bezpośrednie urazy, ból odcinka krzyżowo-lędźwiowego, zapalenie kaletek maziowych, zapalenie pochewki maziowej ścięgien)</li></ul>
<b>Interwencja</b>	Celekoksyb (Aclexa®) stosowany w dawce 200-400 mg/dobę
<b>Komparator</b>	Naproksen stosowany zgodnie z ChPL
<b>Miary efektów</b>	Ocena skuteczności (analizowane obszary): <ul style="list-style-type: none"><li>• globalna ocena stanu zdrowia;</li><li>• nasilenia objawów choroby (m.in.: ból, sztywność stawów);</li><li>• funkcjonowanie fizyczne;</li><li>• jakość życia;</li><li>• przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii.</li></ul> Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

### 3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych celekoksylu w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych.

#### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz), w których porównano celekoksyl z naproksenem w leczeniu objawowym choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych.

- MEDLINE (PubMed): 1966 – 31.07.2014,
- EMBASE (Embase.com): 1980 – 31.07.2014,
- Cochrane Library: do 31.07.2014.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeглядów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
  - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
  - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
  - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
  - Pharmaceutical BENEFiTs Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>).
- wyszukiwarek internetowych,

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (A.G.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.1, 8.2). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (A.G., D.G.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

### 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy klinicznej, jeśli spełniały kryteria kwalifikacji przedstawione w Tab. 2.

Do analizy klinicznej włączano ponadto najnowsze badania wtórne (publikacja po 2010 r.), które prezentowały dane na temat bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem w możliwie najszerszej populacji pacjentów (brak konieczności ograniczenia populacji do 4 wskazań terapeutycznych analizowanych w ramach AK). Takie podejście miało dostarczyć dodatkowych danych na temat bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznych.

**Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do analizy klinicznej celekoksybu (Aclexa®).**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dorośli pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"><li>• chorobą zwyrodnieniową stawów (ChZS),</li><li>• reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS),</li><li>• zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK)</li><li>• ostrym stanem zapalnym narządu ruchu;</li></ul>	niespełnienie kryteriów włączenia;
Interwencja	celekoksyb stosowany w dawce 200-400 mg/dobę;	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Komparatory	naproksen stosowany zgodnie z ChPL;	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>globalna ocena stanu zdrowia,</li> <li>nasilenia objawów choroby (m.in.: ból, sztywność stawów),</li> <li>funkcjonowanie fizyczne,</li> <li>jakość życia,</li> <li>przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii,</li> <li>bezpieczeństwo;</li> </ul>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia;
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych,</li> <li>przegląd systematyczny badań RCT i/lub obserwacyjnych z metaanalizą bądź bez;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>badania obserwacyjne i opisowe,</li> <li>artykuły przeglądowe i pogładowe;</li> </ul>
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w formie pełnotekstowej,</li> <li>badania opublikowane w formie doniesień konferencyjnych przedstawiające wyniki z fazy przedłużonej randomizowanych badań klinicznych,</li> <li>badania nieopublikowane, których wyniki zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2009 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych),</li> <li>raporty badań klinicznych,</li> <li>listy do redakcji;</li> </ul>
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski.

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.7) niezależnie przez dwóch autorów opracowania (A.G., A.D.), a następnie sprawdzane wybiórczo przez trzeciego badacza (D.G.), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.8).<sup>53</sup> Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM* z 2009 roku (Tab. 3).

**Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial, RCT</i> ).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i> ).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą testu chi-kwadrat. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę danych zgodnie z zaleceniami QUOROM.<sup>2</sup> Wykorzystywano program RevMan wersja 5.0.21.<sup>3</sup>

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). W odniesieniu do zmiennych ciągłych obliczano średnią ważoną różnic (ang. *weighted mean difference, WMD*), zwaną w nowej nomenklaturze zaproponowanej w piątej edycji podręcznika Cochrane Handbook po prostu średnią różnicą (ang. *mean difference, MD*).

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Oszacowana niejednorodność  $I^2 > 75\%$  świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu StatsDirect ver. 2.7.7.

## **4 WYNIKI**

### **4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych**

#### **4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy**

W wyniku systematycznego przeszukiwania medycznych baz danych: MEDLINE, Cochrane Library i EMBASE oraz innych baz danych wymienionych w rozdziale 3.1 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej: 3 przeglądy systematyczne badań RCT (CNT Collaboration 2013, Stam 2012, Trelle 2011), 1 przegląd systematyczny badań obserwacyjnych (McGettin 2011), 2 analizy kanadyjskiej Agencji HTA (CADTH 2013, CADTH 2011) oraz 1 analizę agencji AHRQ.

Badania wtórne włączone do analizy klinicznej zestawiono w aneksie 8.5, natomiast wykluczone badania wtórne wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w aneksie 8.6.

Celem odnalezionych badań wtórnych było:

- CADTH 2013 – ocena bezpieczeństwa NLPZ stosowanych w leczeniu bólu (analiza wyników przeglądów systematycznych);
- CNT Collaboration 2013 – ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu krwionośnego oraz pokarmowego podczas stosowania NLPZ;
- Stam 2012 – porównania skuteczności etorykoksybu, lumirakoksybu, celekoksybu, nieselektywnych NLPZ i paracetamolu w leczeniu ChZS;
- CADTH 2011 – porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności klinicznej celekoksybu z nieselektywnymi NLPZ stosowanymi w leczeniu bólu u osób dorosłych (analiza wyników przeglądów systematycznych);
- AHRQ 2011 – ocena korzyści i ryzyka wynikających ze stosowania NLPZ, acetaaminofenu, suplementów z chondroityną lub glukozaminą oraz środków do stosowanie miejscowego w ChZS;
- Trelle 2011 – ocena bezpieczeństwa NLPZ pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych;
- McGettigan 2011 – ocena bezpieczeństwa NLPZ pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Wyniki włączonych badań wtórnych przedstawiono w Tab. 4.

Tylko w dwóch odnalezionych przeglądach (Stam 2012 i AHRQ 2011) autorzy ograniczyli się do analizy skuteczności i bezpieczeństwa leków (w tym celekoksybu i naproksenu) w jednym wskazaniu, a dokładnie ChZS. Pozostałe odnalezione badania wtórne dotyczą oceny bezpieczeństwa NLPZ stosowanych w różnych wskazaniach, poza analizą CADTH z 2011 r., w której oceniono również skuteczność leków.

Zdaniem autorów przeglądu Stam 2012 celekoksyby w dawce 200 mg/dobę i 400 mg/dobę oraz naproksen w dawce 1 g/dobę w porównaniu z placebo skutkują małą poprawą kliniczną zarówno pod względem łagodzenia bólu jak i usprawnienia funkcjonowania fizycznego u pacjentów z ChZS. Pod względem poprawy globalnej oceny stanu zdrowia pacjentów z ChZS celekoksyby wykazał większą skuteczność w porównaniu z placebo niż naproksen. W analizie AHRQ nie wykazano znamiennych różnic między celekoksybem i nioselektywnymi NLPZ (w tym naproksenem) w łagodzeniu bólu związanego z ChZS.

Analiza CADTH z 2011 r., na podstawie odnalezionych badań wtórnych, wskazuje na podobną skuteczność celekoksybu i nioselektywnych NLPZ, w tym naproksenu, pod względem łagodzenia bólu związanego z ChZS, RZS i ZZSK oraz bólu tkanek miękkich.

Pod względem bezpieczeństwa, w przeglądzie systematycznym badań obserwacyjnych McGettigan 2011 nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między naproksenem a celekoksybem w ryzyku wystąpienia dużych incydentów sercowo-naczyniowych. Również metaanaliza sieciowa danych z badań RCT przeprowadzona w przeglądzie Trelle 2011 nie wykazała znamiennych różnic między celekoksybem a naproksenem pod względem ryzyka wystąpienia: zawału serca, udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz złożonego punktu końcowego (zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych).

Najbardziej aktualna ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas stosowania leków z grupy NLPZ została przeprowadzona przez CNT Collaboration w 2013 r. Autorzy analizy wykazali statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia dużych incydentów naczyniowych podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z placebo (RR=1,36; 95%CI: 1,00; 1,84), które zmniejszało się wraz z dawką – dla dawki celekoksybu 200 mg/dobę wynik nie uzyskał istotności statystycznej. Analiza bezpieczeństwa inhibitorów COX-2 z naproksenem wykazała znamienne większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania inhibitorów COX-2:

- dużych incydentów naczyniowych ogółem (RR=1,49; 95%CI: 1,16; 1,92),
- zawału serca niezakończonego zgonem (RR= 2,02; 95%CI: 1,35; 3,02) oraz
- złożonego punktu końcowego: zawał serca lub zgon z powodu choroby wieńcowej (RR=2,11; 95%CI: 1,44; 3,09).

Jednocześnie wykazano statystycznie istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia podczas stosowania inhibitorów COX-2 w porównaniu z naproksenem:

- zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego łącznie (RR=0,37; 95%CI: 0,28; 0,49); w tym:
  - krwawienia (RR= 0,34; 95%CI: 0,23; 0,49),
  - perforacji (RR=0,78; 95%CI: 0,17; 3,61) oraz
  - niedrożności (RR=0,39; 95%CI: 0,25; 0,60).



Analitycy CADTH w 2013 roku dokonali oceny bezpieczeństwa NLPZ stosowanych w leczeniu bólu na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych. Dane dotyczące porównania celekoksylu z naproksenem odnaleźli w 3 badaniach wtórnych: CNT Collaboration 2013, Trelle 2011 i McGettigan 2011 (badania włączone do niniejszej analizy). W podsumowaniu analitycy CADTH napisali, że celekoksyl stosowany w łagodzeniu bólu ma podobne całkowite ryzyko wystąpienia dużych incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z nioselektywnymi NLPZ, chociaż wykazano statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych ogółem podczas stosowania celekoksylu w porównaniu z naproksenem. Naproksen w porównaniu z innymi nioselektywnymi NLPZ ma najniższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pod względem zdarzeń ze strony układu pokarmowego wykazano większe bezpieczeństwo celekoksylu w porównaniu z nioselektywnymi NLPZ w krótkim okresie czasu. Różne nioselektywne NLPZ mają podobne ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń ze strony układu pokarmowego.

**Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokselem – przeglądy systematyczne i analizy HTA.**

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski																																																						
<b>Przeglądy systematyczne dotyczące analizowanych wskazań</b>																																																									
Stam 2012 <sup>4</sup>	<p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności etorykoksybu, lumirakoksybu, celekoksybu, niselektywnych NLPZ i paracetamolu w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów</p> <p><b>Synteza wyników:</b> metaanaliza sieciowa</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> MEDLINE (1966 – grudzień 2006), EMBASE (1980 – grudzień 2006), Cochrane Library (data odcięcia grudzień 2006)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci cierpiący na chorobę zwyrodnieniową stawów, pierwszym stawem zajęтым przez chorobę musiał być staw kolanowy lub biodrowy</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> paracetamol, ibuprofen, naproksen, diklofenak, celekoksyby, etorykoksyby, lumirakoksyby</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> ból i funkcjonowanie fizyczne, globalna ocena stanu zdrowia przez pacjenta</p> <p><b>Metodyka badań:</b> RCT podwójnie zaślepienie, okres obserwacji co najmniej 2 tygodnie</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 29 badań;</p> <p>Ponieważ ból i funkcjonowanie fizyczne oceniono w badaniach dwiema skalami: VAS i Likerta, zmiany wyników w skalach autorzy metaanalizy sieciowej przetransformowali na wielkość efektu (ang. <i>effect size</i>, ES). Wielkość efektu (ES) 0,2-0,5 określono jako małą, ES 0,5-0,8 określono jako umiarkowaną i ES ≥ 0,8 określono jako dużą.</p> <p><b>Kluczowe wyniki dotyczące celekoksybu i naproksenu:</b></p> <p><b>Ból: efekt terapii w porównaniu z placebo</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Substancja czynna (mg)</th> <th rowspan="2">ES</th> <th rowspan="2">(95%CI)</th> <th colspan="3">Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje małą, umiarkowaną lub dużą poprawą w porównaniu z placebo</th> </tr> <tr> <th>mała</th> <th>umiarkowana</th> <th>duża</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Naproksen 1000</td> <td>-0,39</td> <td>(-0,53; -0,26)</td> <td>&gt;0,99</td> <td>0,06</td> <td>0,00</td> </tr> <tr> <td>Celekoksyby 200</td> <td>-0,34</td> <td>(-0,41; -0,27)</td> <td>&gt;0,99</td> <td>0,00</td> <td>0,00</td> </tr> <tr> <td>Celekoksyby 400</td> <td>-0,27</td> <td>(-0,45; -0,10)</td> <td>0,81</td> <td>0,01</td> <td>0,00</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Funkcjonowanie fizyczne: efekt terapii w porównaniu z placebo</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Substancja czynna</th> <th rowspan="2">ES</th> <th rowspan="2">(95%CI)</th> <th colspan="3">Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje małą, umiarkowaną lub dużą poprawą w porównaniu z placebo</th> </tr> <tr> <th>mała</th> <th>umiarkowana</th> <th>duża</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Naproksen 1000</td> <td>-0,37</td> <td>(-0,51; -0,23)</td> <td>0,99</td> <td>0,04</td> <td>0,00</td> </tr> <tr> <td>Celekoksyby 200</td> <td>-0,34</td> <td>(-0,42; -0,27)</td> <td>&gt;0,99</td> <td>0,00</td> <td>0,00</td> </tr> <tr> <td>Celekoksyby 400</td> <td>-0,26</td> <td>(-0,43; -0,09)</td> <td>0,74</td> <td>0,00</td> <td>0,00</td> </tr> </tbody> </table>	Substancja czynna (mg)	ES	(95%CI)	Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje małą, umiarkowaną lub dużą poprawą w porównaniu z placebo			mała	umiarkowana	duża	Naproksen 1000	-0,39	(-0,53; -0,26)	>0,99	0,06	0,00	Celekoksyby 200	-0,34	(-0,41; -0,27)	>0,99	0,00	0,00	Celekoksyby 400	-0,27	(-0,45; -0,10)	0,81	0,01	0,00	Substancja czynna	ES	(95%CI)	Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje małą, umiarkowaną lub dużą poprawą w porównaniu z placebo			mała	umiarkowana	duża	Naproksen 1000	-0,37	(-0,51; -0,23)	0,99	0,04	0,00	Celekoksyby 200	-0,34	(-0,42; -0,27)	>0,99	0,00	0,00	Celekoksyby 400	-0,26	(-0,43; -0,09)	0,74	0,00	0,00
Substancja czynna (mg)	ES	(95%CI)	Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje małą, umiarkowaną lub dużą poprawą w porównaniu z placebo																																																						
			mała	umiarkowana	duża																																																				
Naproksen 1000	-0,39	(-0,53; -0,26)	>0,99	0,06	0,00																																																				
Celekoksyby 200	-0,34	(-0,41; -0,27)	>0,99	0,00	0,00																																																				
Celekoksyby 400	-0,27	(-0,45; -0,10)	0,81	0,01	0,00																																																				
Substancja czynna	ES	(95%CI)	Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje małą, umiarkowaną lub dużą poprawą w porównaniu z placebo																																																						
			mała	umiarkowana	duża																																																				
Naproksen 1000	-0,37	(-0,51; -0,23)	0,99	0,04	0,00																																																				
Celekoksyby 200	-0,34	(-0,42; -0,27)	>0,99	0,00	0,00																																																				
Celekoksyby 400	-0,26	(-0,43; -0,09)	0,74	0,00	0,00																																																				

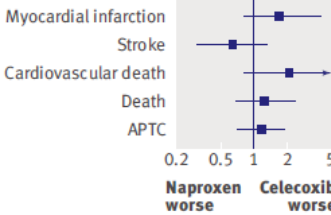
Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski												
			<p><b>Globalna ocena stanu zdrowia przez pacjenta: efekt terapii w porównaniu z placebo</b></p> <table border="1" data-bbox="1032 320 2056 488"> <thead> <tr> <th data-bbox="1032 320 1234 416">Substancja czynna</th> <th data-bbox="1234 320 1435 416">Zmiana</th> <th data-bbox="1435 320 1637 416">(95%CI)</th> <th data-bbox="1637 320 2056 416">Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje kliniczną poprawą w porównaniu z placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1032 416 1234 448">Naproksen 1000</td> <td data-bbox="1234 416 1435 448">-12,9</td> <td data-bbox="1435 416 1637 448">(-17,7; -8,2)</td> <td data-bbox="1637 416 2056 448">0,89</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1032 448 1234 488">Celekoksyb 200</td> <td data-bbox="1234 448 1435 488">-14,7</td> <td data-bbox="1435 448 1637 488">(-17,3; -12,1)</td> <td data-bbox="1637 448 2056 488">&gt;0,99</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Celekoksyb w dawce dobowej 200 mg i 400 mg oraz naproksen w dawce 1000 mg powodują małą poprawę kliniczną zarówno w zakresie bólu jak i funkcjonowania fizycznego w porównaniu z placebo. Pod względem poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta celekoksyb wykazał większą skuteczność w porównaniu z placebo niż naproksen.</p>	Substancja czynna	Zmiana	(95%CI)	Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje kliniczną poprawą w porównaniu z placebo	Naproksen 1000	-12,9	(-17,7; -8,2)	0,89	Celekoksyb 200	-14,7	(-17,3; -12,1)	>0,99
Substancja czynna	Zmiana	(95%CI)	Prawdopodobieństwo, że terapia skutkuje kliniczną poprawą w porównaniu z placebo												
Naproksen 1000	-12,9	(-17,7; -8,2)	0,89												
Celekoksyb 200	-14,7	(-17,3; -12,1)	>0,99												

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
CADTH, grudzień 2011 <sup>5</sup>	<p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności klinicznej celekoksybu z nioselektywnymi NPLZ</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> PubMed, The Cochrane Library (2011, Issue 9), University of York Centre for Reviews and Dissemination databases, strony agencji HTA (styczeń 2006-lipiec 2011; aktualizacja w listopadzie 2011)</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z ChZS, RZS lub inną chorobą wymagającą leczenia bólu</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> celekoksyb vs nioselektywne NPLZ</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> efektywność kliniczna (np.: redukcja bólu), zdarzenia niepożądane (np.: krwawienie z przewodu pokarmowego, wrzody, zawał serca), efektywność kosztowa</p> <p><b>Metodyka badań:</b> raporty agencji HTA, przeglądy systematyczne/metaanalizy, randomizowane badania kliniczne, nierandomizowane badania kliniczne prezentujące dane o bezpieczeństwie, analizy ekonomiczne</p> <p><b>Inne:</b> analiza CADTH 2011 stanowi aktualizację wcześniejszego przeglądu; w analizie nie opisywano badań pierwotnych, jeśli zostały one włączone do znalezionych przeglądów systematycznych</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 5 przeglądów systematycznych, 1 analiza HTA i 1 analiza ekonomiczną</p> <p><b>Kluczowe wyniki dotyczące porównania celekoksybu z naproksenem:</b> wyniki odnalezionych badań wtórnych wskazują na podobną skuteczność celekoksybu i nioselektywnych NLPZ, w tym naproksenu, w łagodzeniu bólu związanego z ChZS, RZS i ZZSK oraz bólu tkanek miękkich; w przeglądzie Gotzsche 2009 wykazano podobną skuteczność celekoksybu i naproksenu w łagodzeniu objawów ChZS, RZS ocenioną kryteriami ACR 20 i globalną oceną stanu zdrowia wg pacjenta/lekarza;</p> <p>w badaniu wtórnym Trelle 2011 wykazano dla celekoksybu większe ryzyko wystąpienia zawału serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale jednocześnie mniejsze ryzyko udaru mózgu w porównaniu z naproksenem – wyniki nie uzyskały istotności statystycznej; natomiast w przeglądzie AHRQ 2010 metaanaliza sieciowa nie wskazała na większe ryzyko wystąpienia zawału serca podczas terapii celekoksybem w porównaniu z naproksenem; w przeglądzie Gotzsche 2009 wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia wrzodów przewodu pokarmowego podczas terapii celekoksybem w porównaniu z naproksenem;</p> <p><b>Wnioski autorów analizy:</b> dowody kliniczne wskazują no to, że celekoksyb ma podobną skuteczność w łagodzeniu bólu w porównaniu z nioselektywnymi NLPZ, jednocześnie powodując mniej zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego.</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
AHRQ 2011 <sup>6</sup>	<p><b>Cel:</b> korzyści i ryzyko wynikające ze stosowania NLPZ, acetaminofenu, suplementów z chondroityną lub glukozaminą oraz środków do stosowanie miejscowego w ChZS (aktualizacja raportu z roku 2006)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> MEDLINE (1996 – styczeń 2011), Cochrane Database (do końca 2010)</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z ChZS (w analizie bezpieczeństwa uwzględniono inne wskazania terapeutyczne, w tym RZS)</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> celekoksyb vs inne doustne, aktualnie stosowane leki przeciwbólowe</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zmniejszenie nasilenia objawów ChZS, bezpieczeństwo stosowania leków w ChZS, RZS i terapii nowotworów</p> <p><b>Metodyka badań:</b> RCT, badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, przeglądy systematyczne</p>	<p><b>Włączone badania:</b> łącznie włączono 273 badania</p> <p><b>Kluczowe wyniki dotyczące porównania celekoksybu z naproksenem:</b> we włączonych przeglądach systematycznych wykazano porównywalną skuteczność celekoksybu i nieselektywnych NLPZ w łagodzeniu bólu związanego z ChZS; metaanaliza sieciowa i wyniki 3 dużych badań obserwacyjnych nie wykazały wyraźnej różnicy pod względem częstości występowania zawału serca podczas terapii celekoksybem i terapii naproksenem, natomiast w 4. badaniu obserwacyjnym wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia zawału serca podczas stosowania celekoksybu;</p> <p>dane dotyczące ryzyka występowania incydentów sercowo-naczyniowych podczas stosowania inhibitorów COX-2 i nieselektywnych NLPZ są niespójne; celekoksyb i większość nieselektywnych NLPZ wydają się powodować zwiększone ryzyko występowania incydentów sercowo-naczyniowych;</p> <p>inhibitory COX-2 jako grupa leków charakteryzują się istotnie mniejszym ryzykiem występowania powikłań choroby wrzodowej w porównaniu z naproksenem (RR=0,34; 95%CI: 0,24; 0,48);</p> <p><b>Wnioski autorów analizy:</b> wszystkie ocenione w raporcie leki przeciwbólowe niosą ze sobą zarówno korzyści jak i ryzyko; wybór optymalnego leku przeciwbólowego dla osoby cierpiącej na ChZS wymaga starannego rozważenia korzyści oraz niebezpieczeństw i ustalenia kompromisu</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<b>Inne przeglądy systematyczne</b>			
CADTH, sierpień 2013 <sup>7</sup>	<p><b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa NLPZ stosowanych w leczeniu bólu</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> PubMed, The Cochrane Library (2013, Issue 6), University of York Centre for Reviews and Dissemination databases, strony agencji HTA (styczeń 2008-lipiec 2013)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci leczeni z powodu bólu</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> NLPZ w porównaniu z innymi NLPZ</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> bezpieczeństwo (m.in.: ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego)</p> <p><b>Metodyka badań:</b> raporty agencji HTA, przeglądy systematyczne/metaanalizy, randomizowane/nierandomizowane badania kliniczne prezentujące dane o bezpieczeństwie</p> <p><b>Inne:</b> analiza CADTH 2013 stanowi aktualizację wcześniejszego przeglądu; w analizie nie opisywano badań pierwotnych, jeśli zostały one włączone do znalezionych przeglądów systematycznych</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 6 przeglądów systematycznych, 1 analiza HTA</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> w jednym przeglądzie systematycznym badań RCT (CNT Collaboration 2013) wykazano statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych ogółem podczas stosowanie celekoksylu w porównaniu z naproksenem (RR= 1,49; 95%CI: 1,16; 1,92). Ryzyko zawału serca lub zgonu z powodu choroby wieńcowej było znamienne wyższe w grupie celekoksylu w porównaniu z naproksenem (RR=2,11; 95%CI: 1,44; 3,09). Natomiast nie wykazano różnic między lekami pod względem ryzyka wystąpienia: zawału serca niezakończonego zgonem; udarów mózgu niezakończonych zgonem; zgonów spowodowanych udarem mózgu; zgonów spowodowanych udarem lub innym zdarzeniem naczyniowym. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego było o 63% mniejsze w grupie celekoksylu w porównaniu z naproksenem (RR=0,37; 95%CI: 0,28; 0,49).</p> <p>W innym przeglądzie systematycznym (Trelle 2011) wyniki metaanalizy sieciowej nie wskazały na znamienne większe ryzyko wystąpienia zawału serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie celekoksylu w porównaniu z naproksenem.</p> <p>W przeglądzie systematycznym badań obserwacyjnych (McGettigan 2011) nie wykazano znamienne większego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas terapii celekoksylem w porównaniu z naproksenem.</p> <p><b>Wnioski autorów analizy:</b> Stosowany w leczeniu bólu celekoksyl ma podobne całkowite ryzyko wystąpienia dużych incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z nieselektywnymi NLPZ, chociaż wykazano statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych ogółem podczas stosowania celekoksylu w porównaniu z naproksenem. Wszystkie nieselektywne NLPZ z wyjątkiem naproksenu wykazały podobne ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pod względem zdarzeń ze strony układu pokarmowego wykazano większe bezpieczeństwo celekoksylu w porównaniu z nieselektywnymi NLPZ w krótkim okresie czasu. Różne nieselektywne NLPZ mają podobne ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń ze strony układu pokarmowego.</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p>CNT Collaboration 2013<sup>8</sup></p>	<p><b>Cel:</b> ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu krwionośnego oraz pokarmowego podczas stosowania NLPZ w różnych grupach pacjentów, szczególnie z większym ryzykiem wystąpienia chorób naczyniowych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> metaanaliza danych pojedynczych pacjentów</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> Medline i EMBASE (data odcięcia styczeń 20011), rejestry badań klinicznych, referencje odnalezionych publikacji, dane od producentów leków</p>	<p><b>Populacja:</b> osoby przyjmujące NLPZ</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> NLPZ vs placebo, NPLZ vs inne NLPZ</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> duże zdarzenia naczyniowe (zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, zgon z przyczyn naczyniowych), duże incydenty wieńcowe (zawał serca niezakończony zgonem lub zgon z powodu choroby wieńcowej), udar mózgu, śmiertelność ogólna, hospitalizacje z powodu niewydolności serca, powikłania ze strony układu pokarmowego (perforacje, niedrożność, krwawienia)</p> <p><b>Metodyka badań:</b> poprawnie przeprowadzone badania RCT, okres obserwacji co najmniej 4 tygodnie</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 639 badań RCT, 45% pacjentów w badaniach chorowało na ChZS lub RZS</p> <p><b>Kluczowe wyniki dotyczące porównania celekoksybu z naproksenem:</b> wykazano statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia dużych incydentów naczyniowych podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z placebo (RR=1,36; 95%CI: 1,00; 1,84), które zmniejszało się wraz z dawką – dla dawki celekoksybu 200 mg/dobę nie wykazano statystycznie istotnego zwiększenia ryzyka dużych zdarzeń naczyniowych;</p> <p>porównanie bezpieczeństwa inhibitorów COX-2 z naproksenem wykazało znamienne większe ryzyko wystąpienia dużych zdarzeń naczyniowych ogółem podczas stosowania inhibitorów COX-2 (RR=1,49; 95%CI: 1,16; 1,92); analiza poszczególnych incydentów naczyniowych wykazała większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania inhibitorów COX-2 w porównaniu z naproksenem zawału serca niezakończonego zgonem (RR= 2,02; 95%CI: 1,35; 3,02) oraz złożonego zdarzenia niepożądanego: zawał serca lub zgon z powodu choroby wieńcowej (RR=2,11; 95%CI: 1,44; 3,09);</p> <p>ponadto wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego podczas stosowania inhibitorów COX-2 w porównaniu z naproksenem (RR=0,37; 95%CI: 0,28; 0,49); analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego wskazała na mniejsze ryzyko wystąpienia: krwawienia (RR= 0,34; 95%CI: 0,23; 0,49), perforacji (RR=0,78; 95%CI: 0,17; 3,61) oraz niedrożności (RR=0,39; 95%CI: 0,25; 0,60), podczas stosowania inhibitorów COX-2 w porównaniu z naproksenem;</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> inhibitory COX-2 w porównaniu z placebo zwiększają ryzyko wystąpienia dużych incydentów naczyniowych ogółem o ok. 37%, co wynika głównie z zwiększenia przez te leki o ok. 75% w porównaniu z placebo ryzyka wystąpienia dużych incydentów wieńcowych;</p> <p>nie wykazano większego ryzyka wystąpienia dużych incydentów naczyniowych ogółem podczas stosowania naproksenu w dawce 1 g/dobę;</p> <p>wszystkie NLPZ zwiększają ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego ok. 2-4-krotnie, jednak w przypadku inhibitorów COX-2 to ryzyko jest niższe.</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
Trelle 2011 <sup>9</sup>	<p><b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa NLPZ pod kątem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> metaanaliza sieciowa</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> bazy bibliograficzne, abstrakty konferencyjne, rejestry badań klinicznych, strona internetowa FDA, referencje odnalezionych publikacji, dane od producentów celekoksybu i lumirakoksybu (data odcięcia: lipiec 2009)</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy leczeni NLPZ</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> NLPZ vs inne NLPZ</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zawał serca, udar mózgu, śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z jakiegokolwiek przyczyny</p> <p><b>Metodyka badań:</b> RCT</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 31 badań, w tym 15 badań celekoksybu</p> <p><b>Kluczowe wyniki dotyczące porównania celekoksybu z naproksenem:</b> metaanaliza sieciowa nie wykazała znamiennych różnic między celekoksybem a naproksenem pod względem ryzyka wystąpienia: zawału serca, udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz złożonego punktu końcowego (patrz wykres poniżej).</p>  <p><b>Legenda:</b> APTC=złożony punkt końcowy Antiplatelet Trialists' Collaboration (zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> mimo, iż niepewność pozostaje, istnieje niewiele dowodów wskazujących na bezpieczeństwo NLPZ pod względem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Z dostępnych danych wynika, że mniej szkodliwy od innych NLPZ jest naproksen. Przy przepisywaniu pacjentom NLPZ należy brać pod uwagę ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. .</p>



Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
McGettigan 2011 <sup>10</sup>	<p><b>Cel:</b> ocena ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych podczas stosowania NLPZ stosowanych w różnych dawkach</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> Medline, EMBASE, Cochrane Library, abstrakty konferencyjne, referencje odnalezionych publikacji (styczeń 1985-listopad 2010)</p>	<p><b>Populacja:</b> osoby o różnym stopniu ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych stosujący NLPZ</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> NLPZ vs inne NLPZ</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> incydenty sercowo-naczyniowe</p> <p><b>Metodyka badań:</b> kontrolowane badania obserwacyjne</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 51 badań, w tym 35 badań, w których stosowano celekoksyb i 41 badań, w których stosowano naproksen;</p> <p><b>Kluczowe wyniki dotyczące porównania celekoksybu z naprokselem:</b> analiza danych z 23 badań obserwacyjnych nie wykazała statystycznie istotnej różnicy między naprokselem a celekoksybem pod względem ryzyka wystąpienia dużych incydentów sercowo-naczyniowych (RRR*=0,96; 99%CI: 0,81; 1,13);</p> <p>wykazano natomiast statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z komparatorem w badaniach (OR=1,17; 95%CI: 1,08; 1,27; I<sup>2</sup>=84%; metaanaliza wyników 38 badań), które wzrastało z dawką leku (dla celekoksybu w dawce ≤200 mg/d RR=1,26; 95%CI: 1,09; 1,47; dla celekoksybu w dawce &gt;200 mg/dobę RR=1,69; 95%CI: 1,11; 2,57; wyniki 11 badań);</p> <p>również dla naproksenu wykazano znamienne większe ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z komparatorem (OR=1,09; 95%CI: 1,02; 1,16; I<sup>2</sup>=71%; metaanaliza wyników z 43 badań), jednak wynik stracił istotność statystyczną podczas osobnych analiz niskich i wysokich dawek leku (niskie dawki naproksenu RR=0,97; 95%CI: 0,87; 1,08; wysokie dawki naproksenu RR=1,05; 95%CI: 0,89; 1,24; wyniki z 10 badań)</p> <p>*RRR-stosunek ryzyk względnych (ang. <i>Ratio of Relative Risks</i>)</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> powszechnie stosowane NLPZ zwiększają ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, jednak w przypadku naproksenu taka zależność jest mało prawdopodobna</p>

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

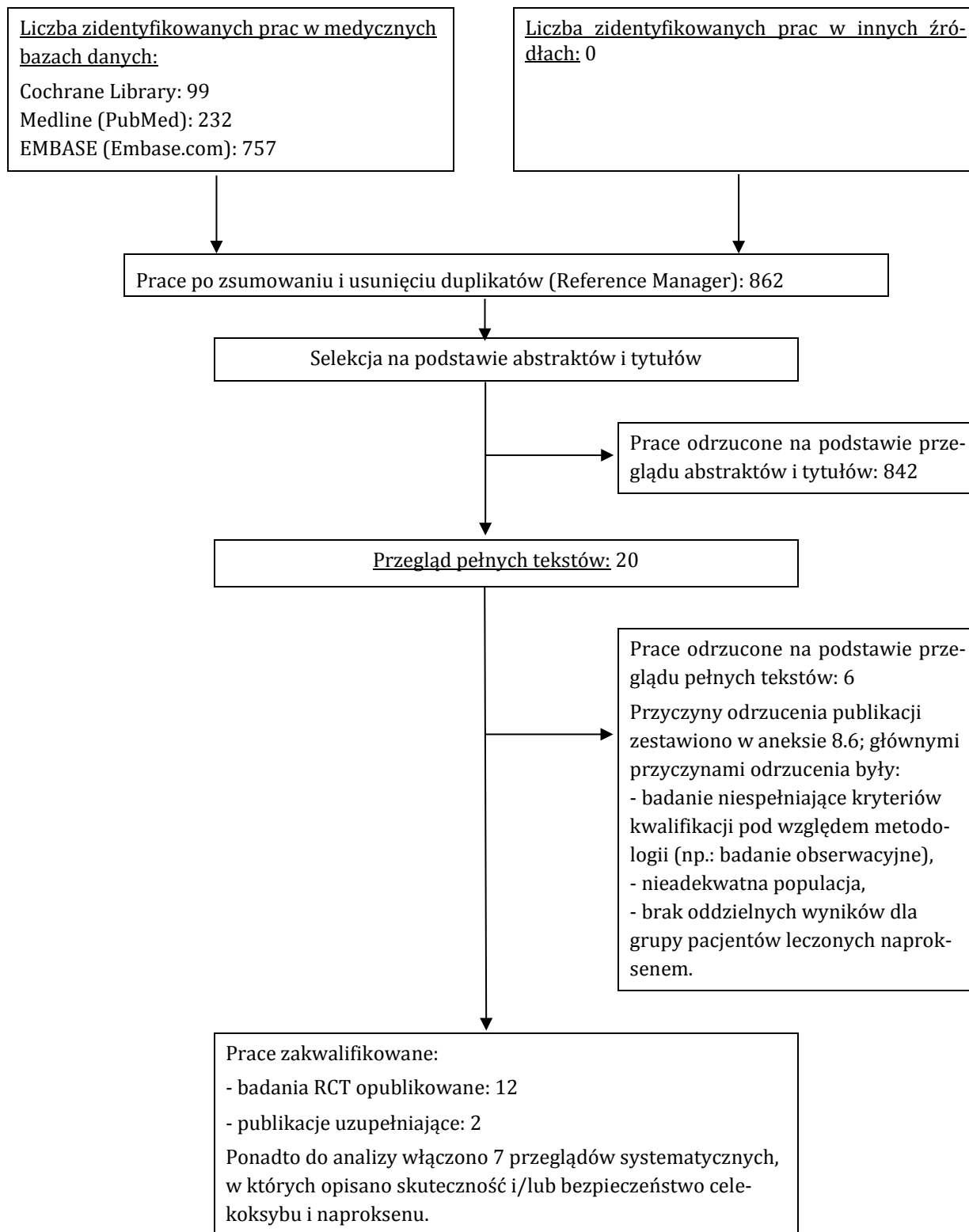
Do dnia 31.07.2014 r. odnaleziono 12 badań RCT (14 publikacji) spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu. Wśród odnalezionych badań: 6 (Bensen 1999, Essex 2012, Essec O'Connell 2012, Essex 2014, Kivitz 2001, Sowers 2005) dotyczyło choroby zwyrodnieniowej stawów, 1 (Simon 1999) reumatoidalnego zapalenia stawów, 1 (Barkhuizen 2006) zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, a 3 (Bertin 2003, Petrella 2004, Petri 2004) dotyczyły ostrych stanów zapalnych narządu ruchu. Ponadto odnaleziono 1 badanie (Goldstein 2001), w którym oceniono bezpieczeństwo celekoksybu i naproksenu w grupie pacjentów z ChZS lub RZS.

Badania pierwotne włączone do analizy klinicznej zestawiono w aneksie 8.4. Oboje analityków było zgodnych co do wszystkich zakwalifikowanych badań.

W wyniku selekcji badań pierwotnych odrzucono 6 publikacji. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań celekoksybu w porównaniu z naproksenem przedstawiono na Ryc. 1.

Nie odnaleziono nieopublikowanych randomizowanych badań celekoksybu z wynikami zamieszczonymi na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych, które spełniałyby kryteria kwalifikacji do przeglądu.

**Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokse-  
nem w analizowanych wskazaniach klinicznych (diagram PRISMA<sup>11</sup>).**



---

#### 4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Do analizy klinicznej włączono 6 badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z ChZS, 1 badanie przeprowadzone w populacji chorych na RZS, 1 dotyczące bezpieczeństwa leków w grupie chorych na ChZS lub RZS, 1 badanie dotyczące chorych na ZZSK i 3 badania przeprowadzone w grupie osób z ostrym stanem zapalnym narządu ruchu (Tab. 5).

W badaniach dotyczących ChZS faza randomizowana trwała od 6 do 24 tygodni. W 3 z 6 badań fazę randomizowaną poprzedzał okres odstawienia leków przeciwbólowych. W badaniach wzięło udział od 318 do 1061 pacjentów. Dwa badania dotyczyły konkretnych grup etnicznych: badanie Essex 2014 – Latynosów, a badanie Essex O’Connell 2014 – Afroamerykanów. W badaniu Sowers 2005 pacjenci oprócz ChZS musieli chorować na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli poszczególnych badań wynosił od 18% do 49%.

W badaniu Simon 1999 dotyczącym leczenia objawów RZS wzięło udział 1149 chorych. Fazę randomizowaną, która trwała 12 tygodni poprzedzał 2-7-dniowy okres wycucia. Badania nie ukończyło 40% pacjentów.

W badaniu Goldstein 2001, w którym oceniono bezpieczeństwo celekoksybu i naproksenu stosowanych w leczeniu objawów ChZS i RZS wzięło udział 537 pacjentów. Faza randomizowana trwała 12 tygodni, a badania nie ukończyło 33% pacjentów.

Badanie Barkhuizen 2006 przeprowadzono z udziałem 611 osób cierpiących na ZZSK. Badania nie ukończyło 33% pacjentów. Faza randomizowana w badaniu trwała 12 tygodni i poprzedzał ją 2-tygodniowy okres wycucia.

W 3 badaniach dotyczących leczenia objawów ostrego stanu zapalnego narządu ruchu wzięło udział od 202 do 397 pacjentów. Faza randomizowana trwała 1 tydzień w badaniu Petrella 2004 i 2 tygodnie w badaniach Bertin 2003 i Petri 2004. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania wynosił od 6,3% do 17%.

Dawka celekoksybu we włączonych badaniach wahała się od 100 do 800 mg na dobę. Jednak w analizie klinicznej uwzględniono tylko dawki zarejestrowane, czyli 200 i 400 mg na dobę. Dawka naproksenu była stała we wszystkich badaniach i wynosiła 1 g/dobę.

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa celekoksylu w porównaniu z naproksenem w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
<b>Choroba zwyrodnieniowa stawów</b>								
Bensen 1999 (uzupełnione danymi z publikacji Zhao 1999) <sup>12,13</sup>	71, USA, Kanada	1004	2-7-dniowy okres wymy- cia; 12 tygodni terapii	pacjenci z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego	celekoksylb 100 mg/dobę (N=203); celekoksylb 200 mg/dobę (N=197); celekoksylb 400 mg/dobę (N=202)	naproksen 1 g/dobę (N=198); placebo (N=204)	434 (43%), w tym 85 (42%) w grupie celekoksylu 100 mg/dobę, 81 (41%) w grupie celekoksylu 200 mg/dobę, 73 (36%) w grupie celekok- sylu 400 mg/dobę, 82 (41%) w grupie naproksenu i 113 (55%) w grupie place- bo	randomizowane, kontrolowane bada- nie kliniczne, prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe
Essex 2012 <sup>14</sup>	47, USA	589	≥ 2-dniowy okres wymy- cia, 26 tygodni terapii	pacjenci z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego	celekoksylb 200 mg/dobę (N=296)	naproksen 1 g/dobę (N=293)	195 (33%), w tym 94 (31%) w grupie celekoksylu i 103 (35%) w grupie naproksenu	randomizowane, kontrolowane bada- nie kliniczne, prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe
Essex 2014 <sup>15</sup>	31, USA	318	6 tygodni	latynosi z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego	celekoksylb 200 mg/ dobę (N=127)	naproksen 1 g/dobę (N=129); placebo (N=62)	82 (26%), w tym 30 (24%) w grupie celekoksylu, 36 (28%) w grupie naproksenu i 16 (26%) w grupie placebo	randomizowane, kontrolowane bada- nie kliniczne, prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Essex, O'Connell 2012 <sup>16</sup>	28, USA	322	≥ 24-godzinny okres wymy- cia, 6 tygodni terapii	Afroamerykanie z chorobą zwyrod- nieniową stawu kolanowego	celekoksylb 200 mg/dobę (N=127)	naproksen 1 g/dobę (N=128); placebo (N=67)	69 (21%), w tym 25 (20%) w grupie celekoksylbu, 21 (16%) w grupie naproksenu i 23 (34%) w grupie placebo	randomizowane, kontrolowane bada- nie kliniczne, prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe
Kivitz 2001 <sup>17</sup>	176, USA, Kanada	1061	12 tygodni	pacjenci z chorobą zwyrodnieniową stawu biodrowego	celekoksylb 100 mg/dobę (N=216); celekoksylb 200 mg/dobę (N=207); celekoksylb 400 mg/dobę (N=213)	naproksen 1g/dobę (N=267); placebo (N=218)	523 (49%), w tym 105 (49%) w grupie celekoksylbu 100 mg/dobę, 96 (46%) w grupie celekoksylbu 200 mg/dobę, 94 (44%) w grupie celekoksylbu 400 mg/dobę, 89 (43%) w grupie naprok- senu i 139 (64%) w grupie placebo	randomizowane, kontrolowane bada- nie kliniczne, prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe
Sowers 2005 <sup>18</sup>	65, 7 państw	404	7-dniowy okres wymy- cia; 12 tygodni terapii	pacjenci z nadci- śnieniem tętni- czym, cukrzycą typu 2 i chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub biodrowego	celekoksylb 200 mg/dobę (N=136)	naproksen 1 g/dobę (N=130); refe- koksylb 25 mg/dobę (N=138)	73 (18%) w tym 22 (16%) w grupie celekoksylbu, 27 (20%) w grupie naproksenu i 24 (17%) w grupie refe- koksylbu	randomizowane, kontrolowane bada- nie kliniczne, prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
<b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b>								
Simon 1999 (Zhao 2000) <sup>19,20</sup>	79, USA, Kanada	1149	2-7-dniowy okres wymy- cia; 12 tygodni terapii	pacjenci z reuma- toidalnym zapale- niem stawów	celekoksyb 200 mg/dobę (N=240); celekoksyb 400 mg/dobę (N=235); celekoksyb 800 mg/dobę (N=218)	naproksen 1 g/dobę (N=225); placebo (N=231)	461 (40%), w tym 86 (36%) w grupie celekoksybu 200 mg/dobę, 77 (33%) w grupie celekoksybu 400 mg/dobę, 81 (37%) w grupie celekok- sybu 800 mg/dobę, 87 (39%) w grupie naproksenu i 130 (56%) w grupie place- bo	randomizowane, kontrolowane bada- nie kliniczne, prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe
<b>Choroba zwyrodnieniowa stawów i reumatoidalne zapalenie stawów</b>								
Goldstein 2001 <sup>21</sup>	75, USA	537, w tym 389 z ChZS i 148 z RZS	12 tygodni	pacjenci z chorobą zwyrodnieniową stawów lub reu- matoidalnym za- paleniem stawów	celekoksyb 400 mg/dobę (N=270)	naproksen 1 g/dobę (N=267)	178 (33%), w tym 60 (22%) w grupie celekoksybu i 118 (44%) w grupie naproksenu	randomizowane, kontrolowane bada- nie kliniczne, prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe
<b>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</b>								
Barkhuizen 2006 <sup>22</sup>	USA	611	2-tygodniowy okres wymy- cia; 12 tygodni terapii	pacjenci z ze- sztywniającym zapaleniem sta- wów kręgosłupa	celekoksyb 200 mg/dobę (N=137); celekoksyb 400 mg/dobę (N=161)	naproksen 1 g/dobę (N=157); placebo (N=156)	203 (33%), w tym 84 (54%) w grupie placebo, 37 (27%) w grupie celekoksybu 200 mg/dobę, 43 (27%) w grupie celekoksybu 400 mg/dobę i 39 (25%) w grupie naprok- senu	randomizowane, kontrolowane bada- nie kliniczne, prze- prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
<b>Ostre stany zapalne narządu ruchu</b>								
Bertin 2003 <sup>23</sup>	Francja	202	2 tygodnie terapii; 4 tygodnie fazy przedłużonej	pacjenci z ostrym bólem barku	celekoksyb 400 mg/dobę (N=99)	naproksen 1 g/dobę (N=103)	22 (11%), w tym 8 (8%) w grupie celekoksybu i 14 (14%) w grupie naproksenu	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe
Petrella 2004 <sup>24</sup>	46, m. in. Kanada	397	1 tydzień	pacjenci z ostrym zwichnięciem kostki (1-szego lub 2-go stopnia)	celekoksyb 400 mg/dobę (N=199)	naproksen 1 g/dobę (N=198)	25 (6,3%), w tym 10 (5%) w grupie celekoksybu i 14 (7%) w grupie naproksenu	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe
Petri 2004 <sup>25</sup>	wiele ośrodków	306	2 tygodnie	pacjenci z ostrym zapaleniem ścięgna i/lub zapaleniem kaletki podbarkowej	celekoksyb 400 mg/dobę (N=98)	naproksen 1 g/dobę (N=100); placebo (N=108)	52 (17%), w tym 15 (15%) w grupie celekoksybu, 12 (12%) w grupie naproksenu i 25 (23%) w grupie placebo	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe



#### **4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań**

Wszystkie badania zakwalifikowane do analizy klinicznej były randomizowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby (Tab. 6). Badania w skali Jadad uzyskały ocenę od 3 do 5 punktów. Najniższą ocenę uzyskało badanie Barkhuizen 2006 dotyczące ZZSK oraz badanie Petri 2004 dotyczące ostrego stanu zapalnego narządu ruchu. Obniżenie oceny w skali Jadad wynikało z braku opisu randomizacji i/lub zaślepienia a nie z błędów metodologicznych badań. Średnia ocena w skali Jadad z wszystkich włączonych badań wyniosła 4,5.

W dwóch badaniach dotyczących ostrego stanu zapalnego narządu ruchu w wyniku randomizacji nie utworzono podobnych grup pod względem wszystkich parametrów. W badaniu Bertin 2003 grupy różniły się istotnie poziomem odczuwanego bólu podczas uruchamiania stawu (skala VAS), a w badaniu Petri 2004 grupy różniły się istotnie nasileniem bólu wg Modified Brief Pain Inventory – Short Form. Ponadto własna analiza danych wykazała, że na początku badania Sowers 2005 grupy różniły się znamienne nasileniem objawów wg WOMAC Osteoarthritis Index ( $p=0,05$ ).

**Tab. 6. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanów zapalnych narządu ruchu: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.**

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
<b>Choroba zwyrodnieniowa stawów</b>										
Bensen 1999	randomizacja blokowa (n=10) ze stratyfikacją	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority dla porównania z placebo	ITT/ACA	G. D. Searle & Co
Essex 2012	randomizacja w stosunku 1:1, schemat randomizacji wygenerowany komputerowo	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority	ITT/ACA	Pfizer Inc.,
Essex 2014	randomizacja w stosunku 2:2:1, schemat randomizacji wygenerowany komputerowo	2	2	1	5	Tak	IIA	noninferiority dla porównania aktywnych terapii i superiority dla porównania leku z placebo	analiza PP dla pierwszorzędowego punktu końcowego, analiza ITT/ACA dla drugorzędowych punktów końcowych	Pfizer Inc.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Essex, O'Connell 2012	randomizacja w stosunku 2:2:1, schemat randomizacji wygenerowany komputerowo	2	2	1	5	Tak	IIA	noninferiority dla porównania aktywnych terapii i superiority dla porównania leku z placebo	analiza PP dla pierwszorzędowego punktu końcowego, analiza ITT/ACA dla drugorzędowych punktów końcowych	Pfizer Inc.
Kivitz 2001	randomizacja blokowa (n=10) ze stratyfikacją	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority dla porównania z placebo	ITT/ACA	Pharmacia Corporation, Pfizer Inc
Sowers 2005	randomizacja blokowa (n=3), schemat randomizacji wygenerowany komputerowo, randomizacja bez stratyfikacji, pacjentów przydzielano do grup w stosunku 1:1:1	2	1	1	4	Tak	IIA	superiority	ITT/ACA	Pharmacia Corporation, Pfizer Inc

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
<b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b>										
Simon 1999	randomizacja blokowa (n=10) ze stratyfikacją, schemat randomizacji wygenerowany komputerowo	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority dla porównania z placebo; superiority dla porównania z naproksenem pod względem częstości występowania wrzodów żołądka i dwunastnicy	ITT/ACA	GD Searle & Co, Skokie
<b>Choroba zwyrodnieniowa stawów i reumatoidalne zapalenie stawów</b>										
Goldstein 2001	schemat randomizacji wygenerowany komputerowo; przygotowano oddzielne schematy randomizacji dla ChZS i RZS	2	2	1	5	Tak	IIA	superiority pod względem bezpieczeństwa	ITT/ACA	G. D. Searle & Co., Pfizer Inc.
<b>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</b>										
Barkhuizen 2006	bd	1	1	1	3	Tak	IIA	superiority	ITT/ACA	Pfizer, Inc

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
<b>Ostre stany zapalne narządu ruchu</b>										
Bertin 2003	bd	1	2	1	4	grupy różniły się istotnie poziomem odczuwanego bólu podczas uruchamiania stawu (skala VAS)	IIA	superiority	ITT/ACA	"Pfizer Inc., Pharmacia Corporation.
Petrella 2004	randomizacja w stosunku 1:1, schemat randomizacji wygenerowany komputerowo	2	2	1	5	Tak	IIA	noninferiority	ITT/ACA	Pfizer Inc., Pharmacia Corporation.
Petri 2004	bd	1	1	1	3	grupy różniły się istotnie nasileniem bólu wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form	IIA	superiority dla porównania z placebo	ITT/ACA	Pfizer Inc., Pharmacia Corporation

### 4.2.3 Opis populacji

Kryteria włączenia i wyłączenia w badaniach celekoksybu zakwalifikowanych do analizy zestawiono w Tab. 7.

W 6 badaniach dotyczących ChZS średnia wieku pacjentów w momencie randomizacji wynosiła ok. 60 lat (Tab. 8). Większość zakwalifikowanych osób do badań stanowiły kobiety. Odsetek mężczyzn wynosił od 19% do 39%. Czas trwania choroby wahał się od 5 do 10 lat. We wszystkich badaniach największy odsetek stanowili pacjenci z początkową globalną oceną stanu zdrowia określoną jako zła wg pacjenta i lekarza. Nasilenie objawów ChZS, wyrażone wskaźnikiem WOMAC Osteoarthritis Index, wskaźnikiem Osteoarthritis Severity Index i oceną bólu w skali VAS, było zbliżone pomiędzy populacjami poszczególnych badań. Jedynie w badaniu Sowers 2005 średnie nasilenie bólu w skali VAS i średni wynik WOMAC Osteoarthritis Index były niższe niż w pozostałych badaniach i różne między analizowanymi grupami (w publikacji z badania nie wspomniano czy różnice wartości wyjściowych były istotne statystycznie; własna analiza danych wykazała, że grupy różniły się znamienne początkowym wynikiem w skali WOMAC,  $p=0,05$ ).

W badaniu Simon 1999 dotyczącym RZS wiek pacjentów wynosił średnio ok. 55 lat (Tab. 9). Większość populacji w badaniu stanowiły kobiety. Odsetek mężczyzn wynosił 27%. Czas trwania choroby wynosił średnio 11 lat. Stan zdrowia blisko połowy pacjentów na początku badania wg oceny pacjenta i lekarza określono jako zły. Nasilenie bólu w skali VAS na początku badania było zbliżone do odnotowanego w badaniach dotyczących ChZS opisanych wyżej.

Populacja w badaniu Goldstein 2001 (Tab. 10), w którym wzięły udział osoby chore na ChZS lub RZS była zbliżona do populacji wyżej opisanych badań. Średni wiek pacjentów w momencie randomizacji wynosił ok. 58 lat. Czas trwania zarówno ChZS i RZS wynosił ok 10 lat. Większość populacji badania stanowiły kobiety. Odsetek mężczyzn wynosił 33%.

W badaniu Barkhuizen 2006 (Tab. 11), w którym uczestniczyły osoby chore na ZZSK większość stanowili mężczyźni (55%). Średni wiek pacjentów w badaniu wynosił ok. 45 lat. Nasilenie bólu w skali VAS na początku badania było nieznacznie wyższe od raportowanego w badaniach w populacji z ChZS i RZS opisanych wyżej.

W 3 badaniach, w których wzięli udział pacjenci ze stanem zapalnym narządu ruchu (Tab. 12) odsetek mężczyzn wahał się od 42% do 67%. Średni wiek pacjentów w badaniach wynosił od ok. 30 do ok. 47 lat.

**Tab. 7. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniach zakwalifikowanych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Choroba zwyrodnieniowa stawów</b>		
Bensen 1999	<p>-wiek powyżej 18 r.ż.;</p> <p>-pierwotne zwyrodnienie stawu kolanowego zdiagnozowane wg kryteriów American College of Rheumatology (ACR);</p> <p>-klasa funkcyjna ACR I, II lub III;</p> <p>-postać objawowa choroby potwierdzona pogorszeniem objawów choroby po zaprzestaniu przyjmowania NLPZ: globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: zadowalający, zły lub bardzo zły oraz spełnienie 3 z kryteriów (1) ocena nasilenia bólu stawu w skali VAS <math>\geq 40</math> mm, (2) wzrost wyniku OA Severity Index o <math>\geq 2</math> punkty, (3) zmiana globalnej oceny stanu zdrowia w pacjenta i lekarza o <math>\geq 1</math> punkt;</p> <p>-postać objawowa choroby potwierdzona w przypadku pacjentów nieprzyjmujących leków spełnieniem 3 z 4 kryteriów: (1) ocena nasilenia bólu stawu przez pacjenta w skali VAS <math>\geq 40</math> mm,; (2) wynik OA Severity Index <math>\geq 7</math> punktów, (3) globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta: zły lub bardzo zły, (4) globalna ocena stanu zdrowia wg lekarza: zły lub bardzo zły;</p>	<p>przyjmowanie doustnie, domięśniowo, dostawowo lub do tkanek miękkich iniekcji kortykosteroidów w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie; zaburzenia przewodzenia pokarmowego, nerek, wątroby lub krzepnięcia; choroba nowotworowa (z wyjątkiem usuniętego chirurgicznie nowotworu bez nawrotu w ciągu 5 lat); owrzodzenie przełyku lub żołądka w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania (chorzy z epizodem krwawienia z przewodzenia pokarmowego w przeszłości nie byli wykluczani); stany zapalne stawów, dna moczaniowa lub ciężki uraz kolana;</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Essex 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>-wiek <math>\geq 40</math> lat;</li> <li>-choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego zdiagnozowana wg kryteriów ACR ze wskazaniem do długoterminowej terapii NLPZ;</li> <li>-stan zaostrzenia objawów choroby;</li> <li>-klasa funkcyjna ACR I, II lub III;</li> </ul>	<p>ostre stany zapalne stawów lub dna moczaniowa/dna rzekoma w ciągu ostatnich 2 lat; silne urazy stawu kolanowego objętego chorobą w ciągu ostatnich 3 miesięcy z aktywnymi objawami; operacja stawu kolanowego objętego chorobą w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub operacja innego stawu w ciągu ostatnich 3 miesięcy; przewidywana konieczność operacji lub innej inwazyjnej procedury stawu podczas badania; fizjoterapia stawu kolanowego lub stosowanie urządzenia wspomagającego mobilność w czasie 6 tygodni przed wizytą przesiewową; korzystanie z urządzeń wspomagających chodzenie; stosowanie doustnych (w ciągu 4 tygodni poprzedzający badanie), domięśniowych (w ciągu 2 miesięcy), dostawowych (w ciągu 3 miesięcy) lub do tkanek miękkich (w ciągu 2 miesięcy) kortykosteroidów; iniekcje kwasu hialuronowego do stawu kolanowego objętego chorobą w ciągu 9 miesięcy przed rozpoczęciem badania; przyjmowanie paracetamolu na 24h przed rozpoczęciem badania; stosowanie leków przeciwkrzepliwych oraz litu; przyjmowanie glukozaminy i/lub siarczanu chondroityny; wrzody przełyku, żołądka, dwunastnicy lub odźwiernika zdiagnozowane w ciągu <math>\leq 60</math> dni przed rozpoczęciem badania; perforacje przewodu pokarmowego, obstrukcje lub krwawienia w wywiadzie; czynna choroba przewodu pokarmowego; choroba nerek lub wątroby; istotne zaburzenia krwawienia; niestabilna choroba układu sercowo-naczyniowego;</p>
Essex 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>-wiek <math>\geq 45</math> lat;</li> <li>-latynosi z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego zdiagnozowaną wg kryteriów ACR;</li> <li>-klasa funkcyjna ACR I, II lub III;</li> <li>-postać objawowa choroby;</li> <li>-przerwanie przyjmowania NLPZ i innych leków przeciwbólowych na 48 godz. przed włączeniem do badania;</li> <li>-ocena nasilenia bólu przez pacjenta w skali VAS między 40-90 mm;</li> <li>-globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza wynosząca co najmniej 3;</li> </ul>	<p>pacjenci w znacznym stopniu lub całkowicie niepełnosprawni fizycznie, uzależnieni od wózka inwalidzkiego, przykuci do łóżka, bez możliwości samoopieki; stany zapalne stawów (z wyjątkiem pacjentów z dną moczaniową lub dną rzekomą, którzy nie doświadczyli ostrych objawów choroby w ciągu ostatnich 2 lat oraz pacjentów z miejscowym zespołem bólowym lub fibromialgią); ciężki uraz stawu z aktywnymi objawami w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; leczenie doustnymi kortykosteroidami w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, iniekcje domięśniowe lub do tkanek miękkich kortykosteroidów w ciągu 2 miesięcy oraz dostawowe iniekcje kortykosteroidów w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie; dostawowe iniekcje kwasu hialuronowego w ciągu 9 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku lub przyjmowanie paracetamolu w ciągu 24 godzin od wizyty początkowej; rozpoznanie wrzodów przełyku, żołądka, kanału odźwiernika lub dwunastnicy w ciągu 60 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; niestabilna choroba układu sercowo-naczyniowego w ciągu 6 miesięcy przed badaniami wstępnymi; perforacja przewodu pokarmowego, obstrukcje lub krwawienia z przewodu pokarmowego w wywiadzie; aktywna choroba układu pokarmowego, zaburzenia nerek, wątroby lub zaburzenia krzepnięcia; nowotwór złośliwy (z wyjątkiem usuniętego chirurgicznie, bez nawrotów w ciągu 5 lat);</p>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Essex, O'Connell 2012	<p>-wiek <math>\geq 45</math> lat;                      -Afroamerykanie z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego zdiagnozowaną wg kryteriów ACR;                      -klasa funkcyjna ACR I, II lub III;                      -postać objawowa choroby potwierdzona w przypadku pacjentów przyjmujących NLPZ lub inne leki przeciwbólowe za pomocą kryteriów: (1) globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: zadowalający, zły lub bardzo zły, (2) ocena nasilenia bólu przez pacjenta w skali VAS pomiędzy 40-90 mm, (3) pogorszenie o co najmniej jeden stopień globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza po przerwaniu leczenia przeciwbólowego;                      -postać objawowa choroby potwierdzona w przypadku pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwbólowych za pomocą kryteriów: (1) ocena nasilenia bólu przez pacjenta w skali VAS pomiędzy 40-90 mm, (2) globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: zły lub bardzo zły;                      -przerwanie przyjmowania NLPZ i innych leków przeciwbólowych na 48h przed włączeniem do badania;</p>	<p>pacjenci w znacznym stopniu lub całkowicie niepełnosprawni fizycznie, uzależnieni od wózka inwalidzkiego, przykuci do łóżka, bez możliwości samoopieki; stany zapalne stawów (z wyjątkiem pacjentów z dną moczanową lub dną rzekową, którzy nie doświadczyli ostrych objawów choroby w ciągu ostatnich 2 lat oraz pacjentów z miejscowym zespołem bólowym lub fibromialgią); ciężki uraz stawu z aktywnymi objawami w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; leczenie doustnymi kortykosteroidami w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, iniekcje domięśniowe lub do tkanek miękkich kortykosteroidów w ciągu 2 miesięcy oraz dostawowe iniekcje kortykosteroidów w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie; dostawowe iniekcje kwasu hialuronowego w ciągu 9 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku lub przyjmowanie paracetamolu w ciągu 24 godzin od wizyty początkowej; rozpoznanie wrzodów przełyku, żołądka, kanału odźwiernika lub dwunastnicy w ciągu 60 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; niestabilna choroba układu sercowo-naczyniowego w ciągu 6 miesięcy przed badaniami wstępnymi; perforacja przewodu pokarmowego, obstrukcje lub krwawienia z przewodu pokarmowego w wywiadzie; aktywna choroba układu pokarmowego, zaburzenia nerek, wątroby lub zaburzenia krzepnięcia; nowotwór złośliwy (za wyjątkiem usuniętego chirurgicznie, bez nawrotów w ciągu 5 lat);</p>
Kivitz 2001	<p>-osoby dorosłe;                      -choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego zdiagnozowana wg kryteriów klinicznych i radiologicznych ACR;                      -klasa funkcyjna ACR I, II lub III;                      -postać objawowa choroby potwierdzona w przypadku pacjentów przyjmujących NLPZ lub inne leki przeciwbólowe za pomocą kryteriów: (1) globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: zadowalający, zły lub bardzo zły, (2) ocena nasilenia bólu w skali VAS <math>\geq 40</math> mm, (3) pogorszenie co najmniej o jeden stopień Globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta i/lub lekarza po odstawieniu leczenia przeciwbólowego i/lub (4) wzrost o co najmniej 1 punkt w OA Severity Index;                      -postać objawowa choroby potwierdzona w przypadku pacjentów nieleczonych przeciwbólowo za pomocą kryteriów: (1) ocena nasilenia bólu w skali VAS <math>\geq 40</math> mm, (2) wynik OA Severity Index <math>\geq 7</math>, (3) globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: zły lub bardzo zły;</p>	<p>przyjęcie doustnie, domięśniowo, dostawowo lub do tkanek miękkich iniekcji kortykosteroidów w ciągu 4 tygodni poprzedzających otrzymanie pierwszej dawki badanego leku; znana nadwrażliwość na inhibitory COX-2, sulfonamidy lub NLPZ; przyjęcie dawki badanego leku w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; przyjmowanie NLPZ lub innych środków przeciwbólowych w ciągu 48 godzin przed oceną początkową; przyjmowanie piroksykamu i/lub oksaprozyny ciągu 4 dni przed oceną początkową; aktywne choroby przewodu pokarmowego, nerek, wątroby lub zaburzenia krzepnięcia; nowotwór złośliwy (z wyjątkiem choroby nowotworowej w stanie remisji od 5 lat); zdiagnozowane lub leczone wrzody żołądka/przełyku w ciągu 30 dni poprzedzających otrzymanie badanego leku; pacjenci z rozpoznaniem stanu zapalnego stawów, dną moczanową lub z ostrym urazem stawu biodrowego lub przewidywaną koniecznością operacji w czasie trwania badania;</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Sowers 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>-spełnione kryteria diagnostyczne ACR dla choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego lub biodrowego;</li> <li>-konieczność codziennego stosowania NLPZ;</li> <li>-cukrzyca typu 2 leczona doustnymi lekami hipoglikemicznymi i/lub insuliną;</li> <li>-stężenie hemoglobiny glikozylowanej poniżej 9%;</li> <li>-nadciśnienie tętnicze leczone przez co najmniej 6 tygodni stałą dawką inhibitora konwertazy angiotensyny (lub antagonistą receptora angiotensyny II jeśli inhibitor konwertazy angiotensyny nie jest tolerowany);</li> <li>-skurczowe ciśnienie krwi nie większe niż 150 mmHg;</li> <li>-przerwanie leczenia NLPZ na co najmniej 7 dni przed wejściową oceną ChZS;</li> </ul>	<p>cukrzyca typu 1; reumatoidalne zapalenie stawów; nocny czas pracy lub zmianowy czas pracy, w którym występują nocne zmiany; stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 1,5 mg/dl (132,6 μmol/l) i stężenia potasu w surowicy większe niż 5,4 mmol/l; stosowanie leków, które mogą mieć wpływ na ciśnienie krwi, wagę lub występowanie obrzęków (z wyłączeniem leków hipotensyjnych w stałych dawkach) m.in.: orlistat, sibutramina, tia-zolidynodiony oraz doustne kortykosteroidy.</p>
<b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b>		
Simon 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>-wiek powyżej 18 r.ż;</li> <li>-spełnione kryteria diagnostyczne ACR-20 dla reumatoidalnego zapalenia stawów;</li> <li>-RZS od 3 miesięcy lub dłużej;</li> <li>-klasa funkcyjna ACR I, II lub III;</li> <li>-postać objawowa choroby potwierdzona po okresie wymycia za pomocą kryteriów: (1) globalną oceną stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: zadowalający, zły lub bardzo zły, (2) obecnością co najmniej 6 tkliwych lub bolesnych stawów i zwiększeniem liczby bolesnych stawów o 20% lub co najmniej 2, (3) obecnością co najmniej 3 obrzękniętych stawów i zwiększeniem liczby obrzękniętych stawów o 20% lub co najmniej 2 i (4) sztywnością poranną stawów trwającą co najmniej 45 minut i wydłużoną o kolejne 15 minut lub (5) oceną nasilenia bólu przez pacjenta w skali VAS ≥ 40 mm i zwiększoną o co najmniej 20% lub 10 mm;</li> </ul>	<p>aktywne choroby przewodu pokarmowego, nerek, wątroby lub zaburzenia krzepnięcia; nowotwór złośliwy (za wyjątkiem zmian usuniętych chirurgicznie bez nawrotu w ciągu 5 lat); wrzody żołądka/przełyku w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; operacja żołądka lub przełyku w przeszłości; odnotowane podczas badania endoskopowego, przeprowadzonego 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, wrzody przełyku, żołądka lub dwunastnicy lub ponad 10 nadżerek w żołądku lub dwunastnicy.</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Choroba zwyrodnieniowa stawów i reumatoidalne zapalenie stawów</b>		
Goldstein 2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>-osoby dorosłe;</li> <li>-choroba zwyrodnieniowa stawów lub reumatoidalne zapalenie stawów w fazie aktywnej przez co najmniej 3 miesiące, wymagające przewlekłej terapii NLPZ;</li> <li>-klasa funkcyjna ACR I, II lub III;</li> </ul>	<p>pacjenci w znacznym stopniu lub całkowicie niepełnosprawni fizycznie, bez możliwości samoopieki; inne stany zapalne stawów, ostra dna moczanowa, czynna choroba przewodu pokarmowego (np.: zapalna choroba jelit); wrzody górnego odcinka przewodu pokarmowego diagnozowane w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku lub wymagające leczenia; stosowanie naproksenu (<math>\geq 1000</math> mg/dobę) w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku; owrzodzenia wykryte w badaniu endoskopowym o średnicy <math>\geq 3</math> mm; stosowanie NLPZ (oprócz aspiryny 325 mg/dobę w celach niezwiązanych z zapaleniem stawów), leków przeciwwrzodowych (w tym mizoprostol), antybiotyków do leczenia infekcji H. pylori, leków przeciwzakrzepowych, leków zobojętniających sok żołądkowy oraz leków przeciwnowotworowych innych niż metotreksat (20 mg/tydzień) lub azatiopryny w terapii RZS.</p>
<b>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</b>		
Barkhuizen 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>-wiek 18 - 75 lat;</li> <li>-rozpoznanie zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich (klinicznych i radiologicznych);</li> <li>-postać osiowa choroby;</li> <li>-konieczność codziennego stosowania NLPZ w ciągu ostatnich 30 dni;</li> <li>-do badania włączano również pacjentów z entezopatią obwodową, zapaleniem błony maziowej dużych stawów (biodrowych, kolanowych i/lub barkowych), łuszczycą;</li> <li>-ocena nasilenia bólu w skali VAS <math>\geq 50</math> mm i pogorszenie nasilenia bólu o 30% w porównaniu do wartości odnotowanej przed włączeniem do badania po zaprzestaniu przyjmowanej terapii przeciwbólowej;</li> </ul>	<p>zapalenie błony maziowej małych stawów dystalnych; enteropatia zapalna (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna); występowania objawów pozastawowych (np.: zapalenia błony naczyniowej oka); kompresyjne złamanie kręgosłupa; koniczność noszenia gorsetu w trakcie badania; wymagane rozpoczęcie fizjoterapii, reedukacji lub manipulacji; wymagane równoczesne stosowanie leków zwiotczających mięśnie, leków nasennych, przeciwłękowych, uspokajających i przeciwdepresyjnych (chyba, że leki stosowano w stabilnych dawkach na dwa tygodnie przed włączeniem do badania); przyjmowanie kortykosteroidów w ciągu 6 tygodni poprzedzających badanie; konieczność jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych, tyklopidyny lub litu; stosowanie metotreksatu <math>&gt; 25</math> mg/tydzień lub środków z grupy anti-TNF; owrzodzenie żołądka i dwunastnicy potwierdzone endoskopowo; krwawienia z przewodu pokarmowego; astma lub inne choroby przewlekłe mogące zaburzyć wyniki badania.</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Ostre stany zapalne narządu ruchu</b>		
Bertin 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>-wiek 18-65 lat;</li> <li>-ostry ból barku spowodowany zapaleniem ścięgna lub zapaleniem kaletki maziowej barku;</li> <li>-ocena maksymalnego nasilenia bólu w skali VAS <math>\geq 40</math> mm;</li> <li>-czas trwania bólu <math>\leq 14</math> dni;</li> </ul>	<p>przewlekły ból lub przewlekłe ograniczenie mobilności; przyjmowanie prostych leków przeciwbólowych lub niespecyficznym NLPZ o krótkim okresie półtrwania w ciągu 8h przed włączeniem do badania oraz niespecyficznym NLPZ o długim okresie półtrwania 48 godz. przed włączeniem do badania; podejrzenie złamania barku; kliniczna niestabilność stawu barkowego; nawracające zwichnięcia barku; podejrzenie zakażenia kaletki maziowej lub stawu; choroba reumatyczna; stosowanie leków zmiotczających mięśnie, kortykosteroidów lub leków przeciwzakrzepowych; wrzody przewodu pokarmowego (w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania) lub czynna choroba przewodu pokarmowego; niewydolność mięśnia sercowego, nerek lub ciężka niewydolność wątroby; istotne zaburzenia krzepnięcia;</p>
Petrella 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>-wiek powyżej 18 r.ż;</li> <li>-trwałe boczne zwichnięcie kostki 1-szego lub 2-go stopnia 48 godz. przed podaniem badanego leku;</li> <li>-umiarkowane (45-60 mm) do ciężkiego (<math>&gt;60</math> mm) nasilenie bólu w ocenie pacjenta w skali VAS podczas obciążania stawu ciężarem ciała;</li> </ul>	<p>obustronne zwichnięcie kostki; kontuzja stawu kolanowego tej samej nogi; zwichnięcie 3-go stopnia; poprzednie zwichnięcie kostki w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; stosowanie leków przeciwzapalnych lub przeciwbólowych wydawanych na receptę; stosowanie leków zmiotczających mięśnie, neuroleptyków, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków uspokajająco-nasennych oraz leków przeciwłękowych na 48 godz. przed włączeniem do badania; poważne choroby układu pokarmowego, nerek, wątroby; choroby reumatyczne</p>
Petri 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>-wiek powyżej 18 r.ż;</li> <li>-epizod ostrego zapalenia ścięgna i/lub kaletki podbarkowej w tygodniu poprzedzającym podanie pierwszej dawki badanego leku;</li> <li>-maksymalne nasilenie bólu w spoczynku ocenione przez pacjenta na umiarkowane do ciężkiego (50-100 mm w skali VAS);</li> <li>-spełnienie co najmniej dwóch z następujących kryteriów: (1) odczuwanie bólu o nasileniu <math>\geq 50</math> mm w skali VAS przy ruchu odwodzenia ręki, o dowolny kąt, (2) odczuwanie bólu o nasileniu <math>\geq 50</math> mm w skali VAS przy ruchu okrężnym w zakresie od <math>45^\circ</math> do <math>120^\circ</math>, (3) tkliwość powyżej ścięgna mięśnia nadgrzebieniowego lub kaletki podbarkowej</li> </ul>	<p>niekontrolowana przewlekła choroba; przebyta operacja chorego ramienia; zapalenie stawów; istotna degeneracyjna choroba stawu ramienia; złamanie barku; przewlekłe wapniejące zapalenie ścięgien w chorym ramieniu z zmniejszeniem zakresu ruchu.</p>

**Tab. 8. Charakterystyka populacji w badaniach celekoksylu we wskazaniu: choroba zwyrodnieniowa stawów.**

Badanie	Interwencja (N)	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia±SD, (zakres), lata	Czas trwania choroby, średnia±SD, lata	Globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta, n (%)			Globalna ocena stanu zdrowia wg lekarza, n (%)			Wskaźnik WOMAC, średnia±SD, (zakres)	Wskaźnik Osteoarthritis Severity Index, średnia±SD	Nasilenie bólu w skali VAS, średnia±SD
					zadowalający	zły	bardzo zły	zadowalający	zły	bardzo zły			
Bensen 1999	celekoksylb 200 mg/dobę (N=197)	53 (27)	62 (32-84)	10±8	52 (26)	119 (60)	25 (13)	59 (30)	120 (61)	17 (9)	50,5±15,7	15,3±3,6	bd
	celekoksylb 400 mg/dobę (N=202)	56 (28)	63 (25-87)	9±9	52 (26)	126 (62)	24 (12)	58 (29)	130 (64)	14 (7)	51,0±16,4	15,5±3,6	bd
	naproksen 1 g/dobę (N=198)	57 (29)	62 (33-86)	10±8	49 (25)	129 (65)	20 (10)	43 (22)	145 (73)	9 (5)	52,9±14,0	15,5±3,2	bd
Essex 2012	celekoksylb 200 mg/dobę (N=296)	104 (35,1)	60,0±10,7 (39-92)	7,2±8,1	65 (22,0)	200 (67,6)	31 (10,5)	72 (24,3)	201 (67,9)	23 (7,8)	53,9±14,8 (11-90)	bd	bd
	naproksen 1 g/dobę (N=293)	95 (32,4)	60,7±11,1 (39-89)	8,5±9,0	74 (25,3)	180 (61,4)	39 (13,3)	70 (23,9)	194 (66,2)	29 (9,9)	54,3±15,1 (15-93)	bd	bd
Essex 2014	celekoksylb 200 mg/dobę (N=127)	35 (28)	59,6±10,6 (44-88)	5,3±5,1	18 (14)	93 (73)	15 (12)	17 (13)	103 (81)	6 (5)	57,4±14,4	bd	67,3±13,0
	naproksen 1 g/dobę (N=129)	47 (36)	60,5±10 (40-82)	6,4±6,9	10 (8)	98 (76)	20 (16)	12 (9)	109 (85)	7 (5)	55,7±5,8	bd	67,0±12,6
Essex, O'Connell 2012	celekoksylb 200 mg/dobę (N=127)	25 (20%)	58,0±8,8	5,4±5,0	34 (27)	75 (59)	18 (14)	33 (26)	84 (66)	10 (8)	55,6±16,2	bd	67,4±12,7
	naproksen 1 g/dobę (N=128)	23 (18%)	58,0±8,1	5,1±5,6	28 (22)	83 (65)	16 (13)	33 (26)	87 (69)	7 (6)	57,7±17,0	bd	68,4±13,2

Badanie	Interwencja (N)	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia±SD, (zakres), lata	Czas trwania choroby, średnia±SD, lata	Globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta, n (%)			Globalna ocena stanu zdrowia wg lekarza, n (%)			Wskaźnik WOMAC, średnia±SD, (zakres)	Wskaźnik Osteoarthritis Severity Index, średnia±SD	Nasilenie bólu w skali VAS, średnia±SD
					zadowalający	zły	bardzo zły	zadowalający	zły	bardzo zły			
Kivitz 2001	celekoksyb 200 mg/dobę (N=207)	73 (35)	62 (30-86)	7,2	47 (23)	130 (63)	28 (14)	55 (27)	136 (66)	14 (7)	50,2 ±16,1	14,6 ±3,4	67,2 ±17,0
	celekoksyb 400 mg/dobę (N=213)	70 (33)	61 (28-88)	6,9	42 (20)	138 (65)	31 (15)	48 (23)	136 (64)	27 (13)	50,9 ±14,3	14,8 ±3,2	67,6 ±15,7
	naproksen 1 g/dobę (N=207)	70 (34)	64 (32-87)	7,3	57 (28)	117 (57)	28 (14)	60 (29)	128 (62)	18 (9)	49,8 ±16,6	14,0 ±3,5	67,3 ±16,5
Sowers 2005	celekoksyb 200 mg/dobę (N=136)	52 (38)	61,8	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	46,2±22,2	bd	49,6±25,7
	naproksen 1 g/dobę (n=130)	52 (40)	63,6	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	51,4±20,5	bd	54,0±25,1

**Tab. 9. Charakterystyka populacji w badaniu celekoksylu we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów.**

Badanie	Interwencja (N)	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (zakres), lata	Czas trwania choroby, średnia±SD, lata	Globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta, n (%)			Globalna ocena stanu zdrowia wg lekarza, n (%)			Nasilenie bólu w skali VAS, średnia±SD	Kwestionariusz stanu zdrowia HAQ, średnia±SD	Czas trwania porannej sztywności stawów, min
					zadowalający	zły	bardzo zły	zadowalający	zły	bardzo zły			
Simon 1999	celekoksyl 200 mg/dobę (N=240)	62 (26)	54 (22-85)	11±10	91 (38)	122 (51)	28 (12)	108 (45)	110 (46)	19 (8)	67±20	1,4±0,7	279,4±388,5
	celekoksyl 400 mg/dobę (N=235)	63 (27)	55 (20-90)	11±10	86 (37)	112 (48)	32 (14)	86 (37)	122 (52)	25 (11)	68±20	1,5±0,7	305,3±409,8
	naproksen 1 g/dobę (N=225)	63 (28)	55 (28-81)	10±9	103 (46)	96 (43)	24 (11)	103 (46)	108 (48)	11 (5)	67±18	1,5±0,7	312,6±407,6

**Tab. 10. Charakterystyka populacji w badaniu celekoksylu we wskazaniach: choroba zwyrodnieniowa stawów i reumatoidalne zapalenie stawów.**

Badanie	Interwencja (N)	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (zakres), lata	ChZS		RZS		Historia medyczna		Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał <i>H. pylori</i> , n (%)
				N (%)	Czas trwania choroby, średnia±SD, lata	N (%)	Czas trwania choroby, średnia±SD, lata	Krwawienia z przewodu pokarmowego, n (%)	Wrzody żołądka lub dwunastnicy, n (%)	
Goldstein 2001	celekoksyl 400 mg/dobę (N=270)	89 (33)	7 (23-86)	194 (72)	9,5±8,3	76 (28)	11,6±10,0	10 (4)	56 (21)	89 (33)
	naproksen 1 g/dobę (N=267)	88 (33)	58 (22-84)	195 (73)	11,0±9,6	72 (27)	8,9±7,1	13 (5)	53 (20)	88 (33)

**Tab. 11. Charakterystyka populacji w badaniach celekoksylu we wskazaniu: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.**

Badanie	Interwencja (N)	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia±SD (zakres), lata	Nasilenie bólu w skali VAS, średnia±SD	Aktywność choroby w skali VAS, średnia±SD	Wskaźnik BASFI, średnia±SD
Barkhuizen 2006	celekoksyl 200 mg/dobę (N=137)	108 (79)	43,9±11,9	70,8±15,6	65,9±20,5	50,0±25,2
	celekoksyl 400 mg/dobę (N=161)	112 (70)	45,1±11,6	71,4±15,4	65,3±22,5	51,7±24,2
	naproksen 1 g/dobę (N=157)	117 (75)	45,4±12,6	71,7±15,6	66,1±20,1	52,0±21,8

**Tab. 12. Charakterystyka populacji w badaniach celekoksylu we wskazaniu: ostre stany zapalne narządu ruchu.**

Badanie	Interwencja (N)	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia±SD (zakres), lata	Czas trwania epizodu, średnia±SD, dni/godz.	Nasilenie bólu w skali VAS, średnia±SD	Maksymalne nasilenie bólu w spoczynku w skali VAS, średnia±SD	Maksymalne nasilenie bólu podczas ruchu w skali VAS, średnia±SD	Maksymalne nasilenie bólu w nocy w skali VAS, średnia±SD
Bertin 2003	celekoksyl 400 mg/dobę (N=99)	43 (43,4)	46,3±11,8 (18-66)	5,2±3,1 dni	bd	68,4±14,2	78,4±15,7	bd
	naproksen 1 g/dobę (N=103)	43 (41,7)	47,1±11,3 (23-70)	5,9±6,5 dni	bd	65,2±14,7	73,6±16,4	bd
Petrella 2004	celekoksyl 400 mg/dobę (N=199)	133 (67)	29,5±0,78	21,8±13,7 godz.	67,6	bd	bd	bd
	naproksen 1 g/dobę (N=198)	133 (67)	30,6±0,90	24,6±13,7 godz.	67,5	bd	bd	bd
Petri 2004	celekoksyl 400 mg/dobę (N=98)	63 (64)	47,9 (18-83)	bd	bd	70,4±1,32	bd	74,8±1,61
	naproksen 1 g/dobę (N=100)	62 (62)	48,0 (20-78)	bd	bd	69,9±1,50	bd	69,8±1,86



#### 4.2.4 Opis punktów końcowych

Punkty końcowe ocenione w badaniach celekoksybu zakwalifikowanych do analizy klinicznej zestawiono w Tab. 13. Opis kwestionariuszy i skal użytych w badaniach przedstawiono w Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w zakwalifikowanych badaniach pod kątem możliwości przeprowadzenia metaanalizy danych przedstawia Tab. 15.

**Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych w badaniach zakwalifikowanych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokselem w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.**

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>Choroba zwyrodnieniowa stawów</b>		
Bensen 1999	<p>- globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa – redukcja wyniku o co najmniej 2 stopnie, przy wyjściowej ocenie od 3 do 5 lub zmiana wyniku z 2 (dobry) na 1 (bardzo dobry),</li> <li>• brak zmian,</li> <li>• pogorszenie – wzrost wyniku o co najmniej 2 stopnie, przy wyjściowej ocenie od 1 do 3 lub zmiana wyniku z 4 (zły) na 5 (bardzo zły);</li> </ul> <p>- nasilenie bólu stawu kolanowego w skali VAS;                      - nasilenie objawów choroby wg OA Severity Index;                      - nasilenie objawów choroby wg WOMAC (ang. <i>Western Ontario and McMaster Universities</i>) Osteoarthritis Index;                      - szybkość ustępowania bólu wg kwestionariusza American Pain Society (APS) (Kwestionariusz APS wprowadzono do badania jako miarę skuteczności w wyniku zmiany protokołu w trakcie trwania badania. Pacjenci, którzy rozpoczęli przyjmowanie badanych leków przed wprowadzeniem kwestionariusza APS nie byli zobowiązani do jego wypełnienia.)</p>	
Essex 2012	<p>- odpowiedź na leczenie wg WOMAC Osteoarthritis Index zdefiniowana jako co najmniej 20-procentowa poprawa całkowitego wyniku po 6 miesiącach terapii;</p>	<p>- zmiana całkowitego wyniku i podskal WOMAC Osteoarthritis Index po 6 miesiącach terapii;                      - globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa – redukcja wyniku o co najmniej 2 stopnie lub przejście do oceny stanu zdrowia „bardzo dobry”,</li> <li>• pogorszenie – wzrost wyniku o co najmniej 2 stopnie lub przejście do oceny stany zdrowia „bardzo zły”;</li> </ul> <p>- nasilenie bólu stawu kolanowego w skali VAS;                      - odpowiedź na leczenie w skali VAS zdefiniowana jako zmniejszenie o co najmniej 20% nasilenia bólu stawu kolanowego;                      - zmiana stopnia zaburzeń układu pokarmowego między 1 tygodniem a 6 miesiącem leczenia w grupie pacjentów otrzymujących terapię przez 6 miesięcy w porównaniu z grupą pacjentów, którzy przerwali leczenie w trakcie badania;</p>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Essex 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana nasilenia bólu stawu kolanowego w skali VAS po 6 tygodniach terapii;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza po 6 tygodniach terapii;</li> <li>-zmiana nasilenia objawów choroby wg WOMAC Osteoarthritis Index po 6 tygodniach terapii;</li> <li>- szybkość ustępowania bólu wg kwestionariusza American Pain Society po 1 tygodniu terapii;</li> <li>- zmiana wyniku w Pain Satisfaction Scale i wyniku kwestionariusza PHQ-9 po 6 tygodniach terapii;</li> <li>- tolerancja terapii;</li> </ul>
Essex, O'Connell 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana nasilenia bólu stawu kolanowego w skali VAS po 6 tygodniach terapii;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza po 6 tygodniach terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa – redukcja wyniku o co najmniej 2 stopnie lub przejście do oceny stanu zdrowia „bardzo dobry”;</li> </ul> </li> <li>- zmiana nasilenia objawów choroby wg WOMAC Osteoarthritis Index po 6 tygodniach terapii;</li> <li>- szybkość ustępowania bólu wg kwestionariusza American Pain Society po 1 tygodniu terapii;</li> <li>- zmiana wyniku w Pain Satisfaction Scale i wyniku kwestionariusza PHQ-9 po 6 tygodniach terapii;</li> <li>- tolerancja terapii;</li> </ul>
Kivitz 2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>- globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza;</li> <li>- nasilenie bólu stawu biodrowego w skali VAS;</li> <li>- zmiana całkowitego wyniku i podskal WOMAC Osteoarthritis Index;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii;</li> <li>- czas do rezygnacji z leczenia z powodu braku skuteczności terapii;</li> <li>-bezpieczeństwo;</li> </ul>
Sowers 2005	Punkty końcowe w ocenie choroby zwyrodnieniowej stawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>- nasilenie bólu stawu w skali VAS;</li> <li>- globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta;</li> <li>- nasilenie objawów choroby wg WOMAC Osteoarthritis Index;</li> <li>- przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii;</li> </ul> (Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe badania były dobrane tak, aby ocenić wpływ leków na parametry ciśnienia krwi. Ocena skuteczności terapii w chorobie zwyrodnieniowej stawów przeprowadzono dodatkowo.)	

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b>		
Simon 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>- globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa – redukcja wyniku o co najmniej 2 stopnie, przy wyjściowej ocenie od 3 do 5 lub zmiana wyniku z 2 (dobry) na 1 (bardzo dobry);</li> </ul> </li> <li>- nasilenie bólu w skali VAS;</li> <li>- liczba tkliwych/bolesnych stawów;</li> <li>- liczba obrzękniętych stawów (nie uwzględniano stawów biodrowych);</li> <li>- czas odczuwania porannej sztywności stawów;</li> <li>- ocena funkcjonowanie w życiu codziennym wg Kwestionariusza Stanu Zdrowia (ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i>, HAQ);</li> <li>- stężenie białka CRP;</li> <li>- jakość życia związana ze zdrowiem wg Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36);</li> </ul>	
<b>Choroba zwyrodnieniowa stawów i reumatoidalne zapalenie stawów</b>		
Goldstein 2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bezpieczeństwo m.in.: częstość występowania wrzodów górnej części układu pokarmowego;</li> <li>- globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza: <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa – redukcja wyniku o co najmniej 1 punkt,</li> <li>• pogorszenie – wzrost wyniku o co najmniej 1 punkt;</li> </ul> </li> <li>- przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii;</li> </ul>	
<b>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</b>		
Barkhuizen 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana nasilenia bólu w skali VAS po 12 tygodniach terapii;</li> <li>- zmiana globalnej oceny aktywności choroby w skali VAS wg pacjenta po 12 tygodniach terapii;</li> <li>- zmiana upośledzenia funkcjonowania po 12 tygodniach terapii oceniona wg Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana wyniku pierwszorzędowych punktów końcowych po 1, 3 i 6 tygodniach terapii;</li> <li>- zmiana globalnej oceny aktywności choroby w skali VAS w ocenie lekarza, czasu trwania porannej sztywności oraz bólu odczuwanego w nocy po 1, 3, 6 i 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii;</li> <li>- liczba tabletek APAP zażytych od poprzedniej wizyty;</li> <li>- przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii;</li> <li>- czas do rezygnacji z leczenia z powodu braku skuteczności terapii;</li> <li>- skuteczność terapii wg Assessments in Ankylosing Spondylitis (ASAS) 20 Improvement Criteria, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), zmodyfikowanej Brief Pain Inventory – Short Form;</li> <li>- stężenie białka CRP;</li> <li>- Articular Index;</li> <li>- odległość palców do podłogi;</li> <li>- Schober Index;</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>Ostre stany zapalne narządu ruchu</b>		
Bertin 2003	- zmiana maksymalnego nasilenia bólu podczas spoczynku wg skali VAS po 14 dniach terapii;	- nasilenie bólu podczas uruchomienia stawu wg skali VAS; - ocena mobilności stawu, czynna i bierna, wg skali Constanta; - zmiana funkcjonowania wg kryteriów ASES; - ocena terapii wg pacjenta i lekarza na 4-punktowej skali (bardzo dobra, dobra, umiarkowana, zła) Drugorzędowe punkty końcowe oceniano po 14 i 42 dniach od rozpoczęcia badania.
Petrella 2004	- nasilenie bólu w skali VAS podczas obciążania stopy ciężarem ciała; - globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta;	- globalna ocena stanu zdrowia wg lekarza: <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa – redukcja wyniku o co najmniej 1 punkt,</li> <li>• pogorszenie – wzrost wyniku o co najmniej 1 punkt;</li> </ul> - powrót pacjenta do normalnego funkcjonowania/aktywności; - ocena satysfakcji z leczenia wg lekarza; - bezpieczeństwo terapii;
Petri 2004	- zmiana maksymalnego nasilenia bólu podczas spoczynku wg skali VAS po 7 i 14 dniach terapii;	- maksymalne nasilenie bólu barku w nocy; - globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza; - zakres ruchu przy aktywnym odwodzeniu ręki; - skuteczność terapii wg zmodyfikowanej Brief Pain Inventory-Short Form; - ocena satysfakcji z leczenia; - bezpieczeństwo terapii.

**Tab. 14. Opis skal/kwestionariuszy użytych w badaniach celekoksybu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.**

Skala/kwestionariusz	Opis
Globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta	umożliwia pacjentom ocenę własnego stanu zdrowia od 1 (bardzo dobry; brak objawów i brak ograniczeń w codziennych aktywnościach) do 5 (bardzo zły; objawy choroby trudne do zniesienia i niezdolność do wykonywania codziennych czynności) w odpowiedzi na pytanie „Biorąc pod uwagę wszystkie sposoby, którymi Twoja choroba wpływa na Twój stan zdrowia, oceń jak się dziś czujesz?”
Globalna ocena stanu zdrowia wg lekarza	jest podobna do globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta; służy do oceny stanu zdrowia pacjenta przez lekarza na podstawie objawów zgłaszanych przez chorego;
Skala wzrokowo-analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> , VAS)	ma postać linijki o dł. 10 cm prezentującej zakres od 0 do 100; umożliwia pacjentowi ocenę np.: nasilenia bólu gdzie 0 oznacza zupełny brak bólu, a 100 najsilniejszy wyobraźalny ból lub aktywność choroby, gdzie 0 oznacza chorobę nieaktywną, a 100 chorobę bardzo aktywną;
Osteoarthritis Severity Index (aneks 8.9)	służy do oceny nasilenia objawów choroby na skali od 0 do 24, gdzie niższe wartości oznaczają lepszy stan chorego uwzględniając takie elementy jak ból, odległość przebytą podczas marszu i wykonywanie czynności dnia codziennego np.: 0 – minimalny ból i brak problemów z chodzeniem i innymi codziennymi aktywnościami, 24 – bardzo silny ból i niepełnosprawność;
Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index (aneks 8.10)	służy do oceny nasilenia objawów choroby na skali od 0 do 96; obejmuje 24 pytania dotyczące: natężenia bólu (5 pytań), sztywności stawu (2 pytania) i ograniczenia czynności stawów (17 pytań); oceny każdego punktu dokonuje się w skali od 0 (brak) do 4 (największe natężenie); suma wyników 3 podskal stanowi wynik całkowity; im niższy wynik całkowity tym mniejsze nasilenie objawów
Kwestionariusz American Pain Society (APS)	służy do oceny szybkości ustępowania bólu w pierwszym tygodniu leczenia przeciwbólowego; składa się z 5 pytań; pierwsze pytanie wymaga odpowiedzi tak/nie, w przypadku pozostałych pytań ocenia się wpływ bólu na codzienne funkcjonowanie w skali od 0 (brak bólu) do 10 (najgorszy ból, jaki można sobie wyobrazić);
Kwestionariusz Stanu Zdrowia (ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> , HAQ) – wersja skrócona (aneks 8.11)	składa się z 8 kategorii; punkty w poszczególnych kategoriach ocenia się w 4-punktowej skali; gdzie 0 oznacza „brak trudności z wykonaniem czynności”, 1 – „pewne trudności”, 2 – „znaczne trudności”, 3 – „niemożliwe do wykonania”; najwyższy wynik jednego z punktów w danej kategorii przyjmuje się za wynik całej kategorii; wynik całkowity przedstawia „Wskaźnik niepełnosprawności” i jest sumą ocen z każdej kategorii podzieloną przez liczbę kategorii; Wskaźnik niepełnosprawności przyjmuje wartość w zakresie od 0 do 3 a niższa ocena oznacza lepsze funkcjonowanie chorego;

Skala/kwestionariusz	Opis
Medical Outcomes Study – Short Form 36 (SF-36; aneks 8.12)	jest narzędziem pomiaru ogólnego stanu zdrowia; składa się z 8 domen i 2 sumarycznych wyników (sumarycznej komponenty fizycznej i sumarycznej komponenty psychicznej); wyniki wszystkich 8 domen i dwóch sumarycznych komponent mogą przyjąć wartość z zakresu od 0 do 100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem;
BASFI (ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> ) (aneks 8.13)	pozwala na pomiar stopnia niepełnosprawności; składa się z dziesięciu skal VAS, służących do udzielenia odpowiedzi na 10 pytań; pierwsze osiem skal ocenia czynności ruchowe, ulegające zaburzeniu w przypadku konkretnych anatomicznych ograniczeń (np. utrudnienie zginania się do przodu przy zeszczywnieniu kręgosłupa), a ostatnie dwa pytania dotyczą ogólnej zdolności pacjenta do radzenia sobie z czynnościami życia codziennego; całkowity wynik BASFI mieści się w przedziale od 0 do 100, a niższy wynik oznacza mniejszą niepełnosprawność;
BASDAI (ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> ) (aneks 8.14)	służy do oceny aktywności zeszczywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK); składa się z 6 skal VAS, służących do udzielenia odpowiedzi na 6 pytań dotyczących pięciu głównych objawów ZZSK (czas trwania sztywności porannej, jej nasilenie, miejsca o dużej bolesności uciskowej, ból i obrzęk stawów, ból kręgosłupa, zmęczenie); całkowity wynik BASDAI mieści się w przedziale od 0 do 100, a niższy wynik oznacza mniejszą aktywność choroby;
Wskaźnik niepełnosprawności wg ASES (ang. <i>Association of Shoulder and Elbow Surgeons</i> ; aneks 8.15)	służy do oceny niepełnosprawności podczas wykonywania 10 różnych codziennych czynności (zakładania płaszcza, spania na bolącym barku, mycia pleców/zapinania biustonosza, czesania włosów, wykonywania czynności powodujących zmęczenie fizyczne, dosięgania pułki umieszczonej wysoko, podnoszenia 5kg ciężarka powyżej ramienia, rzucania piłki oburącz, wykonywania codziennej pracy, uprawiania sportu); każdy element oceniany jest w 4-punktowej skali, gdzie 0 oznacza niemożliwe do zrobienia, 1 – bardzo trudne, 2 – czasami trudne, 3 – łatwe;
Modified Brief Pain Inventory – Short Form (aneks 8.16)	składa się z części dotyczącej bólu oraz części dotyczącej funkcjonowania; w części dotyczącej bólu pacjenci określają nasilenie różnych typów bólu w różnych monetach (najsilniejszy ból, przeciętny ból, ból w ciągu ostatnich 24 godzin, ból odczuwany w tym momencie) w skali od 0 (brak bólu) do 10 (najgorszy ból, jaki można sobie wyobrazić); w części dotyczącej funkcjonowania ocenia się w skali od 0 (nie wpływa) do 10 (całkowicie zaburza) jak ból wpływa na: ogólną aktywność, nastrój, spacerowanie, pracę, relację z innymi ludźmi, sen i zadowolenie z życia; po wypełnieniu formularza uzyskuje się sumaryczny wynik dotyczący funkcjonowania (zakres od 0 do 10) i sumaryczny wynik dotyczący bólu (zakres od 0 do 10);
Całkowita ocena terapii	umożliwia ocenę przez pacjenta i lekarza jakości terapii w 4-punktowej skali (bardzo dobra, dobra, średnia, zła)

*Celekoksyb (Aclera®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.  
Analiza kliniczna.*

<b>Skala/kwestionariusz</b>	<b>Opis</b>
Ocena satysfakcji z leczenia	umożliwia ocenę przez pacjenta i lekarza zadowolenia z leczenia w 10-punktowej skali, gdzie 1 oznacza duże niezadowolenie z terapii, a 10 duże zadowolenie z terapii; ocena satysfakcji obejmuje zadowolenie pacjentów ze zmniejszenia nasilenia bólu, zwiększenia sprawności podczas wykonywania codziennych czynności (np.: ubierania się, chodzenia, robienia zakupów) oraz ogólne zadowolenie z terapii

**Tab. 15. Punkty końcowe ocenione w badaniach zakwalifikowanych do analizy klinicznej.**

Punkty końcowe	ChZS						RZS	ZZSK	Ostre stany zapalne narządu ruchu		
	Bensen 1999	Essex 2012	Essex, O'Connell 2012	Essex 2014	Kivitz 2001	Sowers 2005	Simon 1999	Barkhuizen 2006	Bertin 2003	Petrella 2004	Petri 2004
Globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta (5-punktowa skala)	+	+	+	+	+	+	+			+	
Globalna ocena stanu zdrowia wg lekarza (5-punktowa skala)	+	+	+	+	+		+			+	
Nasilenie bólu w skali VAS	+	+	+	+	+	+	+	+		+ (podczas obciążania stopy ciężarem ciała)	
Nasilenie objawów wg OA Severity Index	+										
Nasilenie objawów wg WOMAC Osteoarthritis Index	+	+		+	+	+					
Szybkość ustępowania bólu wg kwestionariusza American Pain Society (APS)	+		+								
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii	+		+	+	+	+	+	+	+		+
Odpowiedź na leczenie wg ACR20							+				
Liczba obrzękniętych stawów							+				
Liczba tkliwych/bolesnych stawów							+				
Czas trwania porannej sztywności								+			
Stężenie białka CRP							+	+			
Kwestionariusz HAQ							+				



*Celekoksyb (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu. Analiza kliniczna.*

Punkty końcowe	ChZS						RZS	ZZSK	Ostre stany zapalne narządu ruchu		
	Bensen 1999	Essex 2012	Essex, O'Connell 2012	Essex 2014	Kivitz 2001	Sowers 2005	Simon 1999	Barkhuizen 2006	Bertin 2003	Petrella 2004	Petri 2004
Kwestionariusz SF-36							+				
Odpowiedź na leczenie wg ASAS 20 Improvement Criteria								+			
Aktywność choroby w skali VAS w ocenie pacjenta								+			
Aktywność choroby w skali VAS w ocenie badacza								+			
Wskaźnik BASDAI								+			
Wskaźnik BASFI								+			
Nasilenie bólu odczuwanego w nocy w skali VAS								+			+
Maksymalne nasilenie bólu podczas spoczynku w skali VAS									+		+
Nasilenie bólu podczas uruchomienia stawu w skali VAS									+		
Całkowita ocena terapii przez pacjenta (4-punktowa skala)									+		
Całkowita ocena terapii przez lekarza (4-punktowa skala)									+		
Wskaźnik niepełnosprawności wg ASES									+		
Ocena codziennego funkcjonowania wg pacjenta										+	
Ocena satysfakcji z leczenia wg pacjenta (10-punktowa skala)											+

Punkty końcowe	ChZS						RZS	ZZSK	Ostre stany zapalne narządu ruchu		
	Bensen 1999	Essex 2012	Essex, O'Connell 2012	Essex 2014	Kivitz 2001	Sowers 2005	Simon 1999	Barkhuizen 2006	Bertin 2003	Petrella 2004	Petri 2004
Ocena satysfakcji z leczenia wg lekarza (10-punktowa skala)										+	
Ocena funkcjonowania i nasilenia bólu wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form											+

## 4.2.5 Ocena skuteczności z podziałem na wskazania

### 4.2.5.1 Choroba zwyrodnieniowa stawów

Skuteczność celekoksylu w porównaniu z naproksenem w leczeniu objawów ChZS oceniono na podstawie danych z 6 badań RCT (Bensen 1999, Essex 2012, Essex O'Connell 2012, Essex 2014, Kivitz 2001, Sowers 2005).

#### 4.2.5.1.1 Globalna ocena stanu zdrowia

Poprawę globalnej oceny stanu zdrowia w badaniach stanowiła redukcja wyniku o co najmniej 2 stopnie w 5-punktowej skali lub przejście do oceny stanu zdrowia „bardzo dobry”. Natomiast pogorszenie globalnej oceny stanu zdrowia definiowano w badaniach jako wzrost wyniku o co najmniej 2 stopnie lub przejście do oceny stanu zdrowia „bardzo zły”.

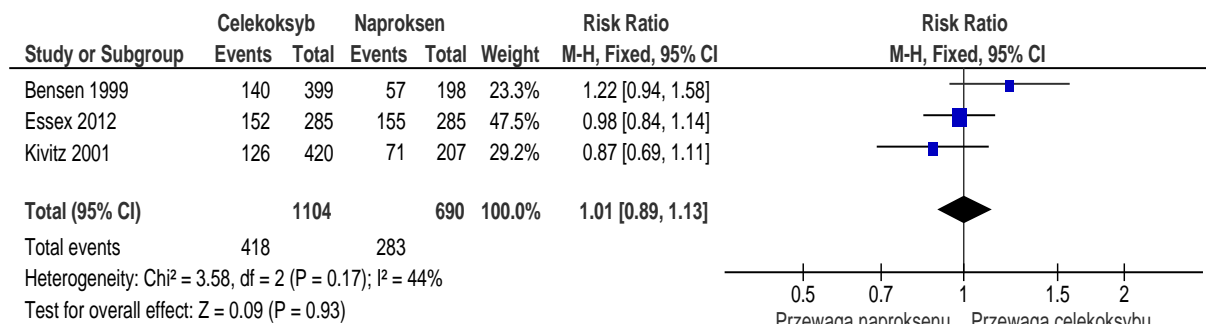
Analiza danych z badań dotyczących ChZS nie wskazała na znamiennej różnicę między grupą leczonych celekoksylbem a grupą leczonych naproksenem pod względem odsetka pacjentów z poprawą/pogorszeniem/bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta (Tab. 16, Ryc. 2, Ryc. 3).

Analiza odsetka pacjentów z poprawą/pogorszeniem/bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza w badaniach dotyczących ChZS również nie wykazała znamiennej różnicy między grupą celekoksylu i grupą naproksenu (Tab. 17, Ryc. 4, Ryc. 5).

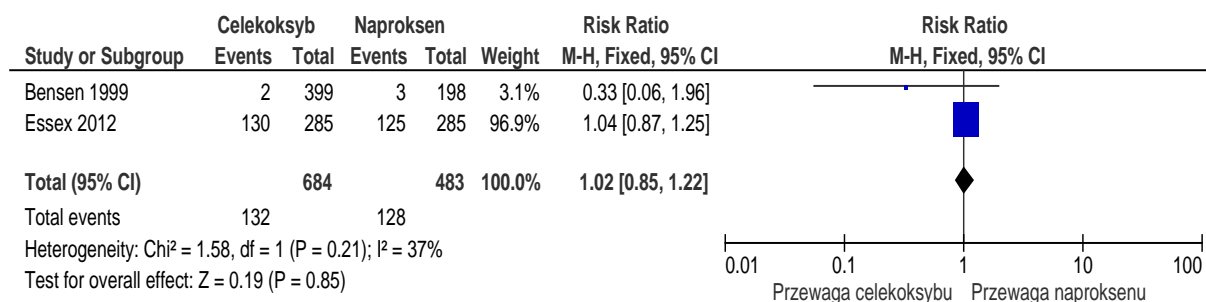
**Tab. 16. Porównanie skuteczności celekoksylu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z poprawą/pogorszeniem/bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta.**

Badanie	Celekoksyb			Naprosken			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Poprawa</b>									
Bensen 1999	140	399	35,1	57	198	29,0	0,123		
Essex 2012	152	285	53,3	155	285	54,4	0,801	1,01 (0,89; 1,13) p=0,93	-
Kivitz 2001	126	420	30,0	71	207	34,3	0,275		
<b>Brak zmian</b>									
Essex 2012	3	285	1,1	5	285	1,8	0,476	0,60 (0,14; 2,49) p=0,48	-
<b>Pogorszenie</b>									
Bensen 1999	2	399	0,5	3	198	2,0	0,201	1,02 (0,85; 1,22) p=0,85	-
Essex 2012	130	285	45,6	125	285	43,9	0,674		

**Ryc. 2. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta.**



**Ryc. 3. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z pogorszeniem globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta.**

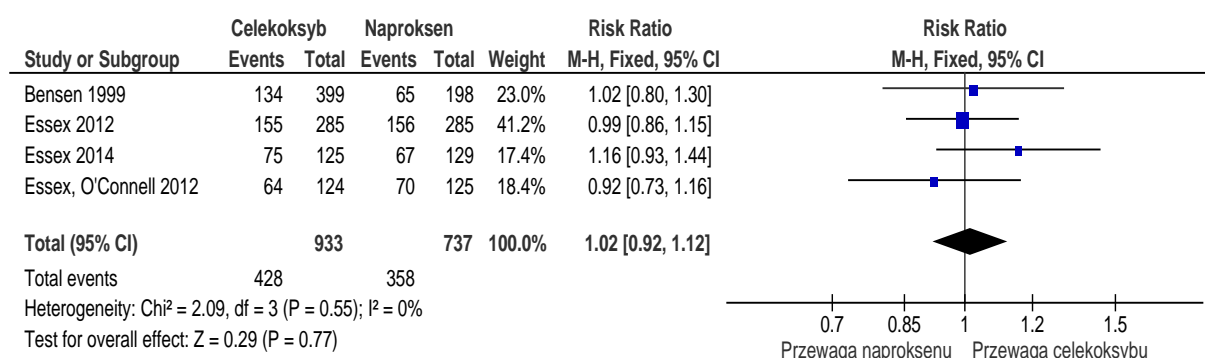


**Tab. 17. Porównanie skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z poprawą/pogorszeniem/bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza.**

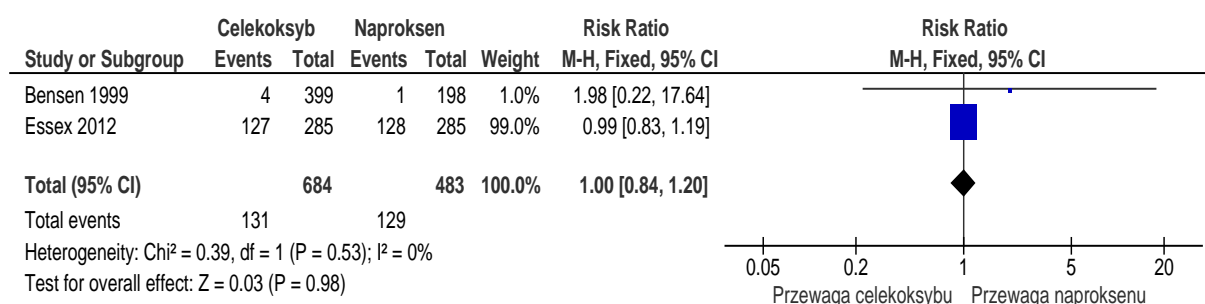
Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Poprawa</b>									
Bensen 1999	134	399	33,6	65	198	33,0	0,854		
Essex 2012	155	285	54,4	156	285	54,7	0,933		
Essex 2014	75	125	60,0	67	129	52,0	0,196	1,02 (0,92; 1,12)	-
Essex, O'Connell 2012	64	124	52,0	70	125	56,0	0,487	p=0,77	
<b>Brak zmian</b>									
Essex 2012	3	285	1,1	1	285	0,4	0,316	3,00 (0,31; 28,67)	-
								p=0,34	

Badanie	Celekoksyb			Naprosken			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Pogorszenie</b>									
Bensen 1999	4	399	1,0	1	198	1,0	0,530	1,00 (0,84; 1,20) p=0,98	-
Essex 2012	127	285	44,6	128	285	44,9	0,933		

**Ryc. 4. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza.**



**Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z pogorszeniem globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza.**



#### 4.2.5.1.2 Nasilenie objawów choroby wg WOMAC Osteoarthritis Index i Osteoarthritis Severity Index

Odpowiedź na leczenie wg WOMAC Osteoarthritis Index w badaniu Essex 2012 definowano jako co najmniej 20-procentowa poprawa wyniku po 6 miesiącach terapii. Analiza danych z badania Essex 2012 nie wykazała znamiennej różnicy między grupą celekoksybu a grupą naproksenu pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg WOMAC Osteoarthritis Index. Brak statystycznie istotnych różnic między grupami w odsetku pacjentów z odpowiedzią na leczenie odnotowano we wszystkich podskalach (nasilenie bólu, sztywność stawów, funkcjonowanie fizyczne) oraz w wyniku całkowitym (Tab. 18).

**Tab. 18. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg WOMAC Osteoarthritis Index w badaniu Essex 2012.**

Podskala	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Nasilenie bólu	163	294	55,4	147	292	50,3	0,216	1,10 (0,94; 1,28) p=0,22	-
Sztywność stawów	153	294	52,0	150	292	51,4	0,871	1,01 (0,87; 1,18) p=0,87	-
Funkcjonowanie fizyczne	155	294	52,7	146	292	50,0	0,510	1,05 (0,90; 1,23) p=0,51	-
<b>Wynik całkowity</b>	155	294	52,7	145	292	49,7	0,458	1,06 (0,91; 1,24) p=0,46	-

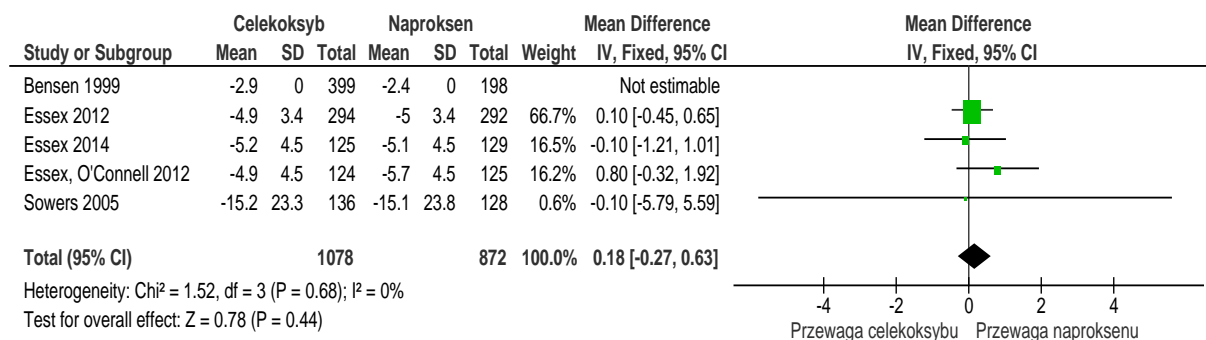
Analiza danych z badań dotyczących ChZS nie wykazała znamiennej różnicy między grupą celekoksybu a grupą naproksenu pod względem zmiany nasilenia objawów choroby ocenionych WOMAC Osteoarthritis Index (Tab. 19). Brak znamienych różnic między grupami pod względem zmiany nasilenia objawów w odniesieniu do wartości początkowej wykazano we wszystkich podskalach: nasilenie bólu (Ryc. 6), sztywność stawów (Ryc. 7), funkcjonowanie fizyczne (Ryc. 8) oraz w wyniku całkowitym (Ryc. 9).

**Tab. 19. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: zmiana wyniku całkowitego i podskal WOMAC Osteoarthritis Index.**

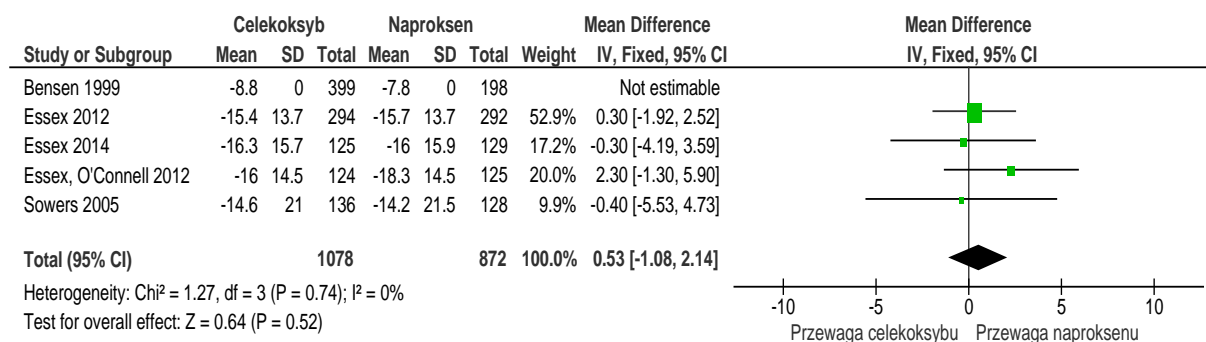
Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<b>Podskala: nasilenie bólu</b>								
Bensen 1999	-2,9	bd	399	-2,4	bd	198	bd	0,18 (-0,27; 0,63) p=0,44 (Ryc. 6)
Essex 2012	-4,9	3,4	294	-5	3,4	292	ns	
Essex 2014	-5,2	4,5	125	-5,1	4,5	129	0,925	
Essex, O'Connell 2012	-4,9	4,5	124	-5,7	4,5	125	ns	
Sowers 2005	-15,2	23,3	136	-15,1	23,8	128	0,7	
<b>Podskala: sztywność stawów</b>								
Bensen 1999	-8,8	bd	399	-7,8	bd	198	bd	0,53 (-1,08; 2,14) p=0,52 (Ryc. 7)
Essex 2012	-15,4	13,7	294	-15,7	13,7	292	ns	
Essex 2014	-16,3	15,7	125	-16	15,9	129	0,886	
Essex, O'Connell 2012	-16	14,5	124	-18,3	14,5	125	ns	
Sowers 2005	-14,6	21	136	-14,2	21,5	128	0,57	

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<b>Podskala: funkcjonowanie fizyczne</b>								
Bensen 1999	-1,15	bd	399	-1,1	bd	198	bd	0,09 (-2,16; 2,33) p=0,94 (Ryc. 8)
Essex 2012	-1,8	1,7	294	-1,9	1,7	292	ns	
Essex 2014	-1,9	2,2	125	-1,9	2,3	129	0,969	
Essex, O'Connell 2012	-1,8	2,2	124	-2	2,2	125	ns	
Sowers 2005	-19,2	24,5	136	-14,6	26	128	0,06	
<b>Wynik całkowity</b>								
Bensen 1999	-12,6	16,9	399	-11,9	18,2	198	bd	0,12 (-1,62; 1,86) p=0,89 (Ryc. 9)
Essex 2012	-22,2	18,9	294	-22,6	18,8	292	ns	
Essex 2014	-23,1	22,3	125	-23,0	21,6	129	0,940	
Essex, O'Connell 2012	-22,6	20,0	124	-26,0	20,1	125	ns	
Kivitz 2001	-10,7	bd	420	-12,4	bd	207	bd	
Sowers 2005	-16,3	21,0	136	-14,7	21,5	128	0,4	

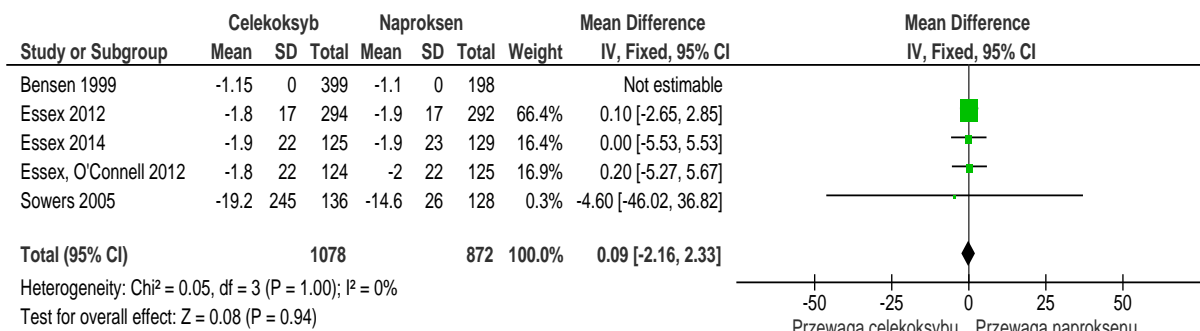
Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: zmiana nasilenia bólu wg podskali WOMAC Osteoarthritis Index.



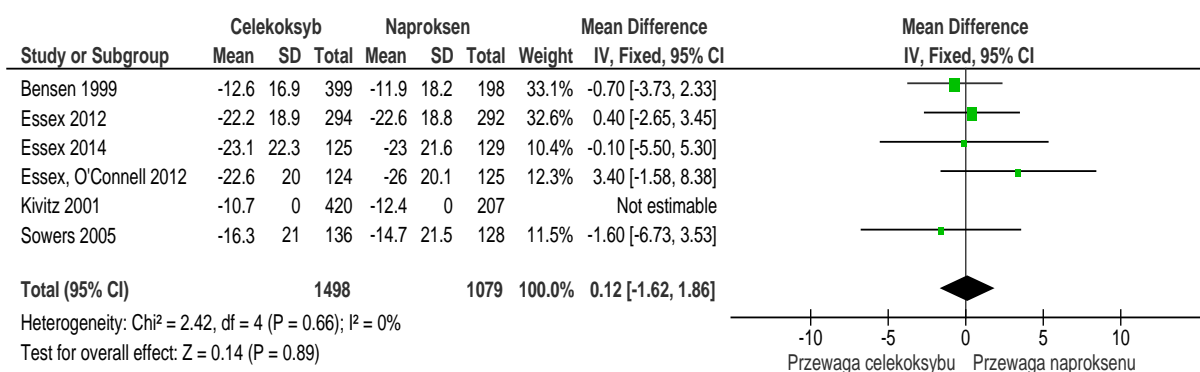
Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: zmiana sztywności stawów wg podskali WOMAC Osteoarthritis Index.



**Ryc. 8. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: zmiana funkcjonowania fizycznego wg podskali WOMAC Osteoarthritis Index.**



**Ryc. 9. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: zmiana wyniku całkowitego WOMAC Osteoarthritis Index.**



W badaniu Bensen 1999 nie wykazano znamiennej różnicy między grupą celekoksybu a grupą naproksenu pod względem zmiany nasilenia objawów ChZS wg Osteoarthritis Severity Index (Tab. 20).

**Tab. 20. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: zmiana nasilenia objawów choroby wg Osteoarthritis Severity Index.**

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Bensen 1999	-3,6	3,96	399	-3,1	4,22	198	bd	-0,50 (-1,20; 0,20) p=0,16



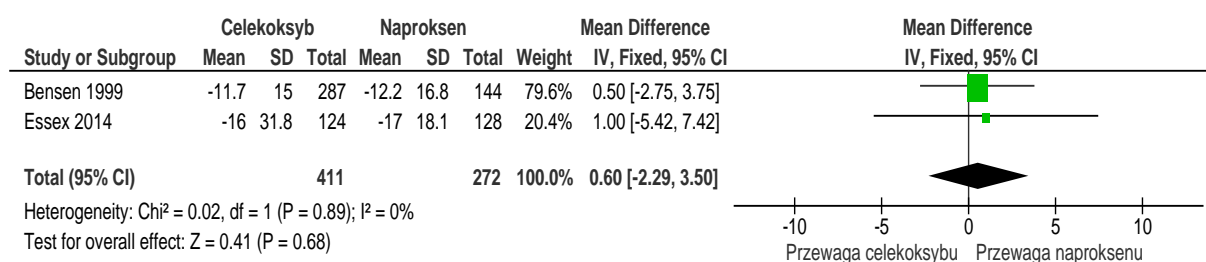
#### 4.2.5.1.3 Nasilenie bólu wg kwestionariusza American Pain Society (APS) i skali VAS

Kwestionariusz APS służy do oceny szybkości ustępowania bólu w pierwszym tygodniu terapii przeciwbólowej. Metaanaliza danych z 2 badań dotyczących ChZS nie wykazała znamiennej różnicy między celekoksybem a naproksenem pod względem zmiany nasilenia bólu w pierwszym tygodniu terapii ocenionej kwestionariuszem APS (Tab. 21, Ryc. 10).

**Tab. 21. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: zmiana nasilenia bólu w 7. dniu terapii wg kwestionariusza APS.**

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Bensen 1999	-11,7	15,0	287	-12,2	16,8	144	ns	0,60 (-2,29; 3,50)
Essex 2014	-16,0	31,8	124	-17,0	18,1	128	0,947	p=0,68 (Ryc. 10)

**Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: zmiana nasilenia bólu w 7. dniu terapii wg kwestionariusza APS.**



Odpowiedź na leczenie w skali VAS oceniającej nasilenie bólu w badaniu Essex 2012 definiowano jako 20-procentowa poprawa wyniku nasilenia bólu względem wartości początkowej. Analiza danych z badania Essex 2012 nie wykazała znamiennej różnicy między grupą celekoksybu a grupą naproksenu pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią bólu na leczenie w skali VAS (Tab. 22).

**Tab. 22. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w skali VAS.**

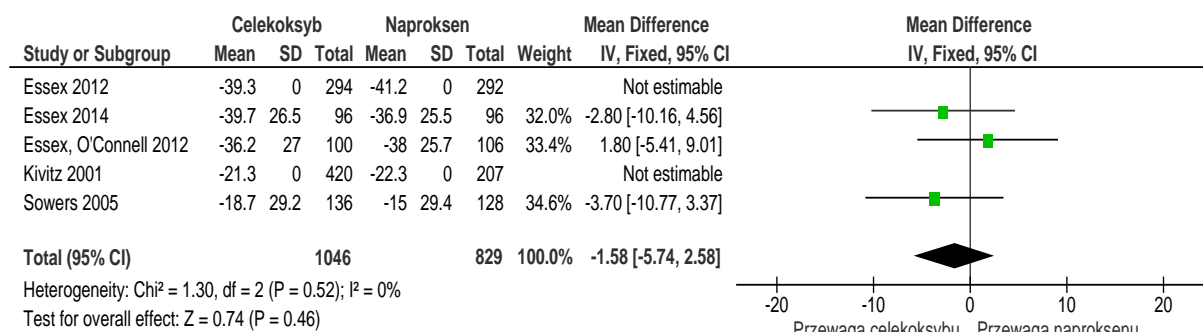
Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Essex 2012	185	294	63,2	171	292	58,6	0,279	1,07 (0,94; 1,22) p=0,28	-

Metaanaliza danych z 5 badań dotyczących ChZS nie wykazała znamiennej różnicy między grupą celekoksylu a grupą naproksenu pod względem zmiany nasilenia bólu w skali VAS (Tab. 23, Ryc. 11).

**Tab. 23. Porównanie skuteczności celekoksylu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: zmiana nasilenia bólu w skali VAS.**

Badanie	Celekoksyl			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Essex 2012	-39,3	bd	294	-41,2	bd	292	ns	-1,58 (-5,74; 2,58) p=0,46 (Ryc. 11)
Essex 2014	-39,7	26,5	96	-36,9	25,5	96	0,403	
Essex, O'Connell 2012	-36,2	27,0	100	-38,0	25,7	106	ns	
Kivitz 2001	-21,3	bd	420	-22,3	bd	207	bd	
Sowers 2005	-18,7	29,2	136	-15,0	29,4	128	0,16	

**Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności celekoksylu w porównaniu z naproksenem: zmiana nasilenia bólu w skali VAS.**



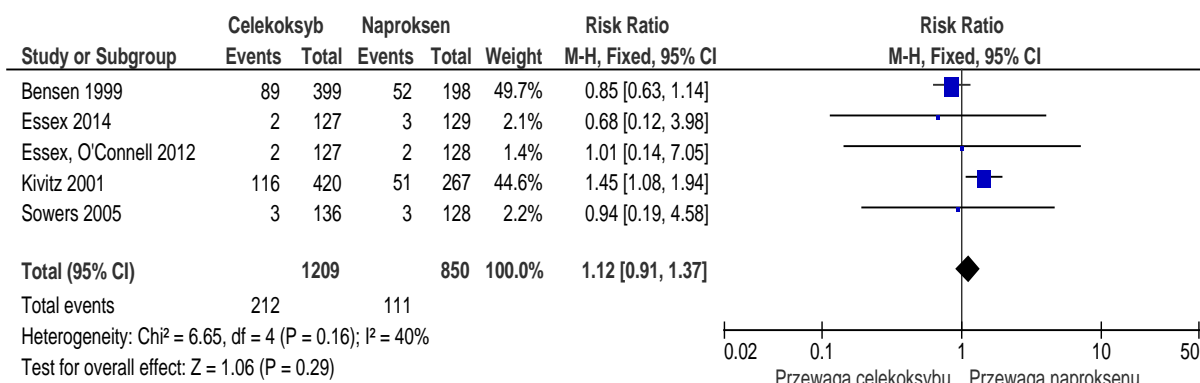
#### 4.2.5.1.4 Przerwanie leczenie z powodu braku skuteczności terapii

W badaniu Kivitz 2001 odnotowano statystycznie istotnie większą częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności terapii w grupie celekoksylu w porównaniu z grupą naproksenu (p=0,01; Tab. 24). Jednakże metaanaliza danych z 5 badań nie wykazała znamiennej różnicy między grupą celekoksylu i naproksenu pod względem odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii (Ryc. 12).

**Tab. 24. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.**

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Bensen 1999	89	399	22,3	52	198	26,0	0,284		
Essex 2014	2	127	1,6	3	129	2,3	0,664		
Essex, O'Connell 2012	2	127	1,6	2	128	1,6	0,994	1,12 (0,91; 1,37) p=0,29 (Ryc. 12)	-
Kivitz 2001	116	420	27,6	51	267	19,1	0,011		
Sowers 2005	3	136	2,2	3	128	2,3	0,940		

**Ryc. 12. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.**



#### 4.2.5.2 Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność celekoksybu w porównaniu z naprokse-  
nem w leczeniu objawów RZS oce-  
niono na podstawie danych z badania Simon 1999.

##### 4.2.5.2.1 Parametry oceniające nasilenie objawów i aktywność choroby

Odpowiedź na leczenie wg ACR-20 definiowano jako co najmniej 20-procentowa po-  
prawa w odniesieniu do wartości początkowej w liczbie tkliwych/bolesnych stawów i  
liczbie obrzękniętych stawów oraz poprawa w co najmniej 3 punktach końcowych: (1)  
globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta, (2) globalna ocena stanu zdrowia wg lekarza,  
(3) nasilenia bólu w skali VAS, (4) stężenie białka CRP, (5) funkcjonowanie w życiu co-  
dziennym wg Kwestionariusza Stanu Zdrowia (HAQ).

Analiza danych z badania Simon 1999 przeprowadzonego w populacji pacjentów z RZS  
nie wykazała znamiennej różnicy między grupą leczonych celekoksybem i grupą lecz-  
onych naprokse-  
nem pod względem odsetka osób z odpowiedzią na leczenie wg ACR-20,  
odsetka osób z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza oraz odsetka osób  
przerwywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii (Tab. 25). Jednakże wyka-  
zано statystycznie istotnie większą szansę uzyskania poprawy globalnej oceny stanu  
zdrowia wg pacjenta podczas terapii celekoksybem w porównaniu z terapią naprokse-  
nem (RR=1,39; 95%CI: 1,02; 1,90; p=0,04; RD=0,07; 95%CI: 0,01; 0,14; p=0,03).

**Tab. 25. Porównanie skuteczności celekoksybu z naprokse-  
nem w reumatoidalnym zapa-  
leniu stawów na podstawie badania Simon 1999: odsetek pacjentów z odpowiedzią na  
leczenie wg ACR-20, odsetek pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia, odse-  
tek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.**

Punkt końcowy	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Odpowiedź na leczenie wg ACR-20	198	475	41,7	81	225	36,0	0,151	1,16 (0,94; 1,42) p=0,16	-
Poprawa global- nej oceny stanu zdrowia wg pa- cjenta	123	475	25,9	42	225	18,7	0,035	1,39 (1,02; 1,90) p=0,04	0,07 (0,01; 0,14) p=0,03
Poprawa global- nej ocena stanu zdrowia wg leka- rza	121	475	25,5	45	225	20,0	0,112	1,27 (0,94; 1,72) p=0,12	-
Przerwanie le- czenia z powodu braku skuteczno- ści terapii	117	475	24,6	65	225	28,9	0,230	0,85 (0,66; 1,10) p=0,23	-

W badaniu Simon 1999 wykazano przewagę terapii celekoksybem pod względem zmniejszania liczby tkliwych/bolesnych stawów w porównaniu z terapią naproksenem (MD=-2,50; 95%CI: -4,64; -0,36; p=0,02; Tab. 26). Jednakże nie wykazano znamienych różnic między grupami pod względem: poprawy nasilenia bólu w skali VAS, poprawy liczby obrzękniętych stawów, skrócenia czasu trwania porannej sztywności stawów oraz zmniejszania stężenia białka CRP (Tab. 26).

**Tab. 26. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w reumatoidalnym zapaleniu stawów na podstawie badania Simon 1999: zmiana nasilenia bólu, liczby obrzękniętych oraz tkliwych/bolesnych stawów, czasu trwania porannej sztywności stawów oraz stężenia białka CRP.**

Punkt końcowy	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Nasilenie bólu w skali VAS	-18,8	27,8	475	-16,9	27,0	225	bd	-1,90 (-6,22; 2,42) p=0,39
Liczba obrzękniętych stawów	-8,3	11,3	475	-6,9	10,1	225	bd	-1,40 (-3,07; 0,27) p=0,10
Liczba tkliwych/bolesnych stawów	-12,0	14,1	475	-9,5	13,2	225	bd	-2,50 (-4,64; -0,36) p=0,02
Czas trwania porannej sztywności stawów, min	-125,1	420,8	475	-90,1	424,5	225	bd	-35,00 (-102,15; 32,15) p=0,31
Stężenie białka CRP, mg/l	-0,8	27,9	475	-2,0	40,5	225	bd	1,20 (-4,66; 7,06) p=0,69

#### 4.2.5.2.2 Ocena stanu zdrowia wg kwestionariusza HAQ oraz SF-36

W badaniu Simon 1999 nie wykazano znamiennej różnicy między terapią celekoksybem a naproksenem pod względem poprawy sprawności pacjentów z RZS ocenionej kwestionariuszem HAQ (Tab. 27). Brak znamienych różnic między grupami odnotowano zarówno w wyniku całkowitym (wskaźnik niepełnosprawności) oraz w poszczególnych kategoriach kwestionariusza HAQ.

**Tab. 27. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w reumatoidalnym zapaleniu stawów na podstawie badania Simon 1999: zmiana sprawności pacjentów wg Kwestionariusza HAQ.**

Kategorie HAQ	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Czynności	-0,26	bd	475	-0,24	bd	225	ns	-0,02
Wstawanie	-0,30	bd	475	-0,31	bd	225	ns	0,01

Kategorie HAQ	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Ubieranie się i dbanie o wygląd	-0,23	bd	475	-0,22	bd	225	ns	-0,01
Jedzenie	-0,21	bd	475	-0,20	bd	225	ns	-0,01
Sięganie	-0,23	bd	475	-0,17	bd	225	ns	-0,06
Higiena	-0,12	bd	475	-0,11	bd	225	ns	-0,01
Chwytywanie	-0,25	bd	475	-0,14	bd	225	ns	-0,11
Chodzenie	-0,21	bd	475	-0,23	bd	225	ns	0,02
<b>Wynik całkowity = Wskaźnik niepełnosprawności</b>	<b>-0,20</b>	<b>0,6</b>	<b>475</b>	<b>-0,20</b>	<b>0,5</b>	<b>225</b>	<b>ns</b>	<b>0,00</b>

W badaniu Simon 1999 przeprowadzonym z udziałem pacjentów z RZS nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między grupą leczonych celekoksybem a leczonych naproksenam pod względem poprawy ogólnego stanu zdrowia ocenionego kwestionariuszem SF-36 (Tab. 28). Znamiennej różnicy między grupami nie odnotowano zarówno pod względem poprawy w 8 elementach kwestionariusza jak i w sumarycznych komponentach.

**Tab. 28. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w reumatoidalnym zapaleniu stawów na podstawie badania Simon 1999: zmiana oceny stanu zdrowia wg Kwestionariusza SF-36.**

Elementy SF-36	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<b>Sumaryczna komponenta fizyczna</b>	3,4	bd	475	2,7	bd	225	ns	0,7
Funkcjonowanie fizyczne	6,5	bd	475	5,5	bd	225	ns	1,0
Rola ograniczeń fizycznych	13,25	bd	475	10,1	bd	225	ns	3,2
Ból fizyczny	9,8	bd	475	9,0	bd	225	ns	0,8
Zdrowie ogólne	3,2	bd	475	3,1	bd	225	ns	0,1
<b>Sumaryczna komponenta psychiczna</b>	2,3	bd	475	2,1	bd	225	ns	0,2
Witalność	7,3	bd	475	5,2	bd	225	ns	2,1
Funkcjonowanie społeczne	7,2	bd	475	4,1	bd	225	ns	3,1

*Celekoksyb (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.  
Analiza kliniczna.*

Elementy SF-36	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Rola ograniczeń emocjonalnych	10,2	bd	475	9,4	bd	225	ns	0,8
Zdrowie psychiczne	2,9	bd	475	3,5	bd	225	ns	-0,6

#### 4.2.5.3 Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Skuteczność celekoksybu w porównaniu z naproksenem w leczeniu objawów ZZSK oceniono na podstawie danych z badania Barkhuizen 2006.

##### 4.2.5.3.1 Parametry oceniające nasilenie objawów i aktywność choroby

Ocena terapii ZZSK wg Ankylosing Spondylitis Working Group obejmuje 4 domeny: globalną ocenę stanu zdrowia wg pacjenta w skali VAS (zakres 0-100), ocenę nasilenia bólu w skali VAS (zakres 0-100), ocenę funkcjonowania pacjentów wg kwestionariusza BASFI (zakres 0-100) oraz ocenę nasilenia stanu zapalnego określoną przez średnią z punktu 5 i 6 kwestionariusza BASDAI (zakres 0-100). Zgodnie z kryteriami Assessments in Ankylosing Spondylitis (ASAS) 20 Improvement Criteria odpowiedź na leczenie definiuje się jako uzyskanie  $\geq 20\%$  poprawy i  $\geq 10$  mm poprawy w skalach VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 powyższych domen oraz nie większe niż 20% i 10 mm pogorszenie w domenach, w których nie uzyskano poprawy.<sup>26</sup>

W badaniu Barkhuizen 2006 wykazano statystycznie istotnie większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie wg ASAS 20 Improvement Criteria podczas terapii naproksenem w porównaniu z terapią celekoksybem (RR=0,79; 95%CI: 0,66; 0,95; p=0,01; RD=-0,12; 95%CI: -0,22; -0,03; p=0,01; Tab. 29).

W badaniu Barkhuizen 2006 nie wykazano znamiennej różnicy między grupami pod względem odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii (Tab. 29).

**Tab. 29. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa na podstawie badania Barkhuizen 2006: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg ASAS 20 Improvement Criteria oraz przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.**

Punkt końcowy	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Odpowiedź na leczenie wg ASAS 20 Improvement Criteria	140	298	47,0	93	157	59,7	0,013	0,79 (0,66; 0,95) p=0,01	-0,12 (-0,22; -0,03) p=0,01
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii	46	298	15,4	17	157	11,0	0,176	1,43 (0,85; 2,40) p=0,18	-

W badaniu Barkhuizen 2006 wykazano statystycznie istotną przewagę naproksenu w porównaniu z celekoksybem pod względem:

- zmniejszania nasilenia bólu w skali VAS (MD=6,39; 95%CI: 1,23; 11,55; p=0,02; Tab. 30),



- zmniejszenia nasilenia bólu odczuwanego w nocy w skali VAS (MD=7,12; p≤0,05; Tab. 30),
- poprawy globalnej oceny aktywności choroby w ocenie pacjenta w skali VAS (MD=6,32; 95%CI: 0,74; 11,90; p=0,03; Tab. 30),
- poprawy sprawności chorych wg kwestionariusza BASFI (MD=5,76; 95%CI: 1,77; 9,75; p<0,01; Tab. 30).

Ze względu na sposób prezentowania danych w publikacji Barkhuizen 2006 nie można ocenić czy różnice między grupą leczonych celekoksybem i leczonych naproksenem w punktach końcowych: globalna ocena aktywności choroby w ocenie lekarza w skali VAS, aktywność choroby wg kwestionariusza BASDAI oraz stężenie białka CPR, są statystycznie istotne (Tab. 30).

**Tab. 30. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa na podstawie badania Barkhuizen 2006: zmiana nasilenia bólu, zmiana globalnej oceny aktywności choroby, zmiana wyniku kwestionariusza BASDAI, zmiana wyniku kwestionariusza BASFI, zmiana stężenia CRP**

Punkt końcowy	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Nasilenie bólu w skali VAS, mm	-30,01	26,73	298	-36,4	26,69	157	bd	6,39 (1,23; 11,55) p=0,02
Nasilenie bólu odczuwanego w nocy w skali VAS, mm	-21,38	bd	298	-28,5	bd	157	≤0,05	7,12
Globalna ocena aktywności choroby w ocenie pacjenta w skali VAS, mm	-22,08	30,13	298	-28,4	28,19	157	bd	6,32 (0,74; 11,90) p=0,03
Globalna ocena aktywności choroby w ocenie lekarza w skali VAS, mm	-21,24	bd	298	-26,7	bd	157	bd	5,46
BASDAI, mm	-17,62	bd	298	-22,9	bd	157	bd	5,28
BASFI, mm	-10,81	19,65	298	-16,57	21,18	157	bd	5,76 (1,77; 9,75) p<0,01
Stężenie białka CRP, mg/l	-2,56	bd	298	-3,6	bd	157	bd	1,04

#### 4.2.5.4 Ostre stany zapalne narządu ruchu

Skuteczność celekoksybu w porównaniu z naproksenem w leczeniu objawów ostrego stanu zapalnego narządu ruchu oceniono na podstawie danych z 3 badań: Bertin 2003, Petrella 2004 i Petri 2004.

##### 4.2.5.4.1 Parametry oceniające nasilenie objawów

W badaniu Petrella 2004 poprawę globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta i lekarza definiowano jako obniżenie wyniku o co najmniej punkt w 5-punktowej skali. Natomiast poprawę codziennego funkcjonowania definiowano jako chodzenie/wykonywanie codziennych czynności (wszystkie aktywności, które wypełniają normalny dzień chorego włączając pracę i wypoczynek) bez bólu lub chodzenie/wykonywanie codziennych czynności odczuwając ból.

W badaniu Perella 2004 nie wykazano znamiennej różnicy między grupą leczonych celekoksybem a leczonych naproksenem pod względem odsetka pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta, poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza oraz poprawy codziennego funkcjonowania w ocenie pacjenta (Tab. 31).

**Tab. 31. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu na podstawie wyników badania Petrella 2004: odsetek pacjentów z poprawą odczuwanych objawów.**

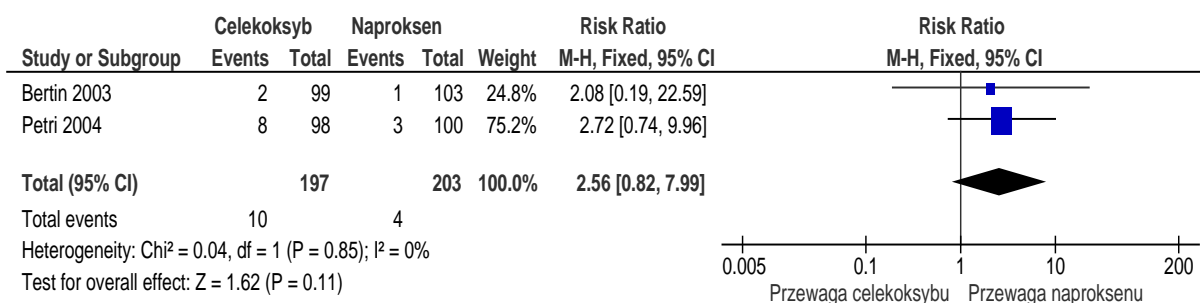
Punkt końcowy	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Poprawa globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta	176	198	89,0	178	198	90,0	0,744	0,99 (0,92; 1,06) p=0,74	-
Poprawa globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza (całkowite lub częściowe wyzdrowienie)	182	198	92,0	184	198	93,0	0,704	0,99 (0,93; 1,05) p=0,70	-
Poprawa codziennego funkcjonowania wg pacjenta	148	198	77,0	150	198	78,0	0,816	0,99 (0,88; 1,10) p=0,82	

Metaanaliza danych z dwóch badań nie wykazała znamiennej różnicy w odsetkach pacjentów rezygnujących z leczenia celekoksybem i naproksenem z powodu braku skuteczności terapii (Tab. 32; Ryc. 13).

**Tab. 32. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.**

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Bertin 2003	2	99	2,0	1	103	1,0	0,538	2,56 (0,82; 7,99)	
Petri 2004	8	98	8,2	3	100	3,0	0,113	p=0,11 (Ryc. 13)	-

**Ryc. 13. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.**



Analiza danych z badań dotyczących ostrych stanów zapalnych narządu ruchu nie wykazała znamiennej różnicy między celekoksybem a naproksenem pod względem:

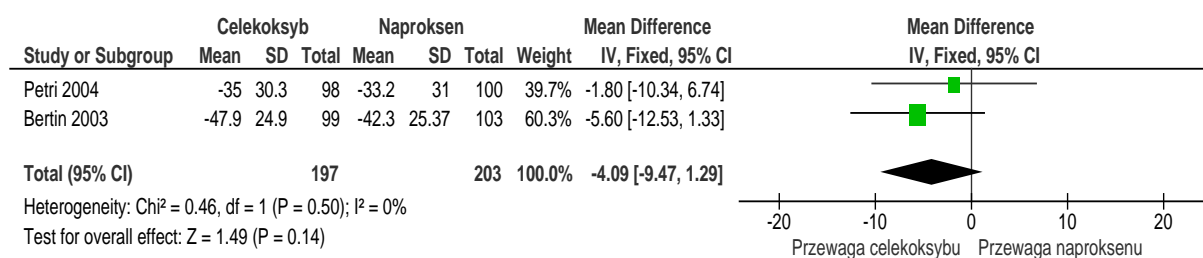
- poprawy wskaźnika niepełnosprawności wg ASES,
- zmniejszenia nasilenia bólu podczas obciążania nogi ciężarem ciała wg skali VAS,
- zmniejszenia nasilenie bólu podczas spoczynku wg skali VAS (Ryc. 14),
- zmniejszenia nasilenie bólu podczas uruchamiania stawu wg skali VAS,
- zmniejszenia nasilenie bólu odczuwanego w nocy wg skali VAS,
- poprawy funkcjonowania wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form,
- zmniejszenia nasilenia bólu wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form (Tab. 33).

**Tab. 33. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu: zmiana oceny niepełnosprawności w skali ASES, zmiana nasilenia bólu w skali VAS, zmiana wyniku kwestionariusza Modified Brief Pain Inventory-Short Form.**

Punkt końcowy	Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Wskaźnik niepełnosprawności wg ASES	Bertin 2003	10,1	7,3	99	8,5	6,4	103	bd	1,60 (-0,30; 3,50) p=0,10

Punkt końcowy	Badanie	Celekoksyb			Naprosken			p	MD (95%CI)
		śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Nasilenie bólu podczas obciążania nogi ciężarem ciała wg skali VAS, mm	Petrella 2004	-52,6	bd	198	-52,2	bd	198	ns	-0,4
Maksymalne nasilenie bólu podczas spoczynku wg skali VAS, mm	Bertin 2003	-47,9	24,9	99	-42,3	25,4	103	ns	-4,09 (-9,47; 1,29) p=0,14 (Ryc. 14)
	Petri 2004	-35,0	30,3	98	-33,2	31,0	100	ns	
Maksymalne nasilenie bólu podczas uruchomienia stawu wg skali VAS, mm	Bertin 2003	-53,0	26,9	99	-47,7	26,4	103	0,163	-5,30 (-12,65; 2,05) p=0,16
Maksymalne nasilenie bólu odczuwanego w nocy wg skali VAS, mm	Petri 2004	-38,6	30,5	98	-33,2	31,9	100	bd	-5,40 (-14,09; 3,29) p=0,22
Ocena funkcjonowania wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form	Petri 2004	-2,41	bd	98	-2,3	bd	100	ns	-0,11
Ocena bólu wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form	Petri 2004	-3,0	bd	98	-2,8	bd	100	ns	-0,2

**Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu: zmiana maksymalnego nasilenie bólu podczas spoczynku w skali VAS.**



#### 4.2.5.4.2 Parametry oceniające zadowolenie z leczenia

W badaniu Bertin 2003 nie odnotowano znamienych różnic między grupą leczonych celekoksybem i grupą leczonych naproksenem pod względem:

- odsetka pacjentów oceniających terapię jako dobrą lub bardzo dobrą,
- odsetka pacjentów, u których w ocenie lekarza zastosowana terapia była dobra lub bardzo dobra (Tab. 34).

**Tab. 34. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu na podstawie wyników badania Bertin 2003: odsetek pacjentów oceniających terapię jako dobrą lub bardzo dobrą oraz odsetek pacjentów, u których lekarz ocenił terapię jako dobrą lub bardzo dobrą.**

Punkt końcowy	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Całkowita ocena terapii przez pacjenta: dobra lub bardzo dobra	72	99	73,2	65	103	63,4	0,143	1,15 (0,95; 1,39) p=0,14	-
Całkowita ocena terapii przez lekarza: dobra lub bardzo dobra	75	99	76,3	69	103	67,3	0,169	1,13 (0,95; 1,35) p=0,17	-

W badaniach Petrella 2004 oraz Petri 2004 nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczonych celekoksybem i grupą leczonych naproksenem pod względem oceny zadowolenia z terapii wg pacjenta oraz oceny zadowolenia z terapii wg lekarza (Tab. 35).

**Tab. 35. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu: końcowa ocena satysfakcji z terapii w 10-punktowej skali.**

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<b>Satysfakcja z leczenia w 10-punktowej skali w ocenie pacjenta</b>								
Petrella 2004	8,8	bd	198	8,7	bd	198	ns	-
Petri 2004	6,1	3,5	98	6,0	3,3	100	bd	0,10 (-0,85; 1,05) p=0,84
<b>Satysfakcji z leczenia w 10-punktowej skali w ocenie lekarza</b>								
Petrella 2004	8,7	bd	198	8,6	bd	198	ns	0,1

#### 4.2.6 Ocena skuteczności we wszystkich analizowanych wskazaniach

Całkowitą ocenę skuteczności celekokoxybu w porównaniu z naproksenem przeprowadzono uwzględniając wszystkie zakwalifikowane badania. Analiza obejmowała istotne punkty końcowe raportowane w badaniach dotyczących co najmniej 2 z 4 ocenianych wskazań terapeutycznych. Punkty końcowe oceniane w poszczególnych badaniach zestawiono w formie tabelarycznej w aneksie **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

##### 4.2.6.1 Globalna ocena stanu zdrowia wg pacjenta

Analiza skuteczności celekokoxybu w porównaniu z naproksenem we wszystkich analizowanych wskazaniach łącznie nie wykazała statystycznie istotnych różnic między grupami pod względem:

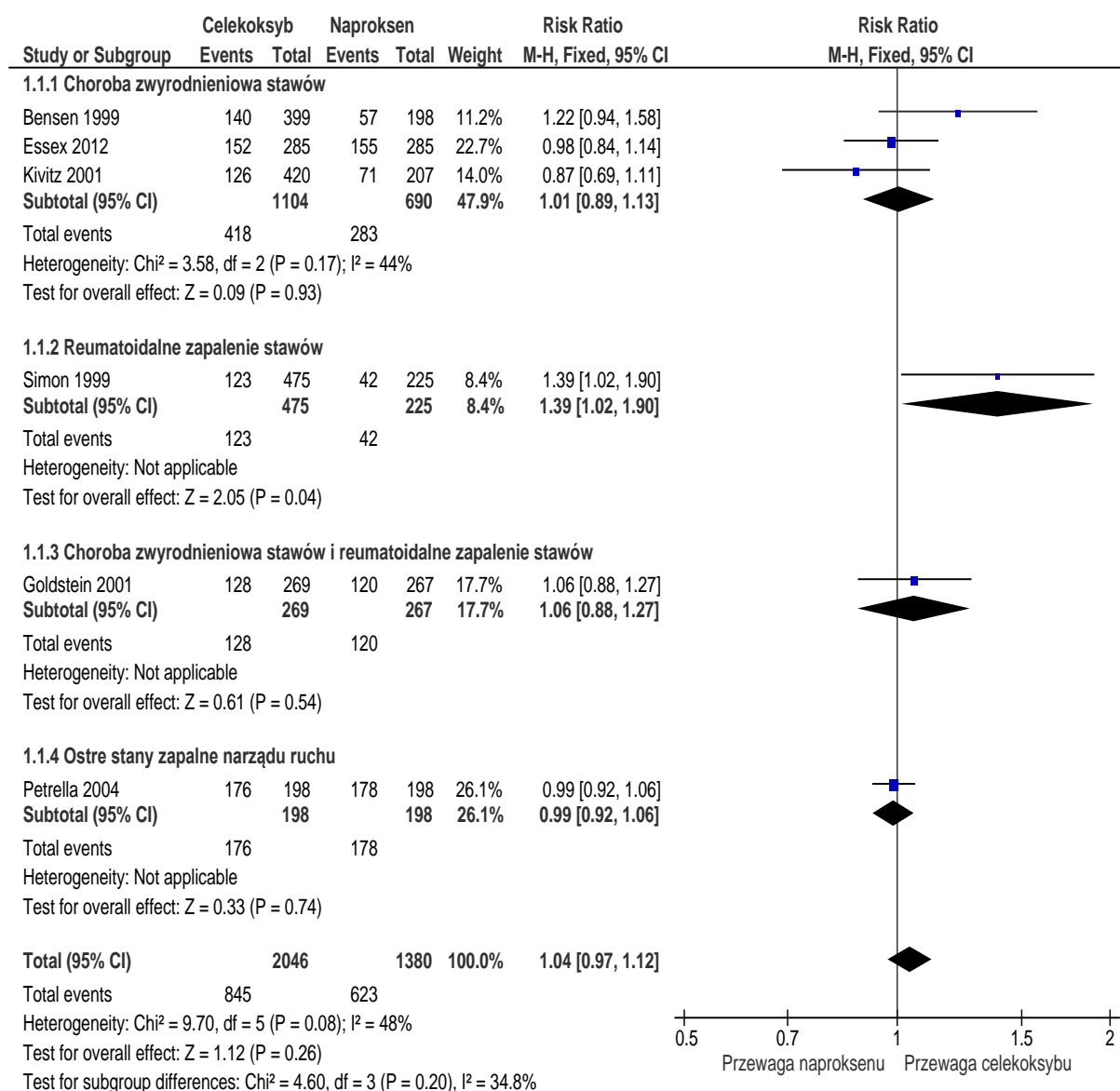
- odsetka pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta ( $p=0,26$ ; Tab. 36, Ryc. 15);
- odsetka pacjentów bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta ( $p=0,20$ ; Tab. 36, Ryc. 16);
- odsetka pacjentów z pogorszeniem globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta ( $p=0,58$ ; Tab. 36, Ryc. 17).

**Tab. 36. Porównanie skuteczności celekokoxybu z naproksenem: odsetek pacjentów z poprawą/pogorszeniem/bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta.**

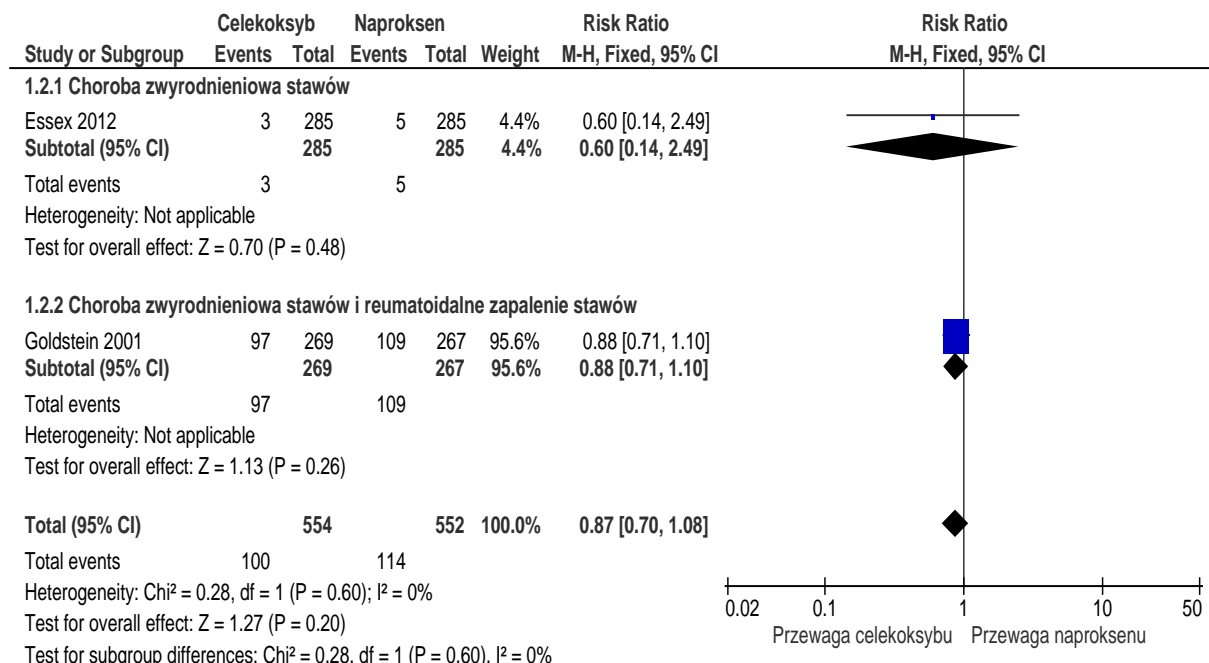
Badanie	Celekokoxyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Poprawa</b>									
Bensen 1999	140	399	35,1	57	198	29,0	0,123	1,04 (0,97; 1,12) $p=0,26$ (Ryc. 15)	-
Essex 2012	152	285	53,3	155	285	54,4	0,801		
Kivitz 2001	126	420	30,0	71	207	34,3	0,275		
Simon 1999	123	475	25,9	42	225	18,7	0,035		
Goldstein 2001	128	269	48,0	120	267	45,0	0,540		
Petrella 2004	176	198	89,0	178	198	90,0	0,744		
<b>Brak zmian</b>									
Essex 2012	3	285	1,1	5	285	1,8	0,476	0,87 (0,70; 1,08)	-
Goldstein 2001	97	269	36,0	109	267	41,0	0,257	$p=0,20$ (Ryc. 16)	

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Pogorszenie</b>									
Bensen 1999	2	399	0,5	3	198	2,0	0,201		
Essex 2012	130	285	45,6	125	285	43,9	0,674	1,05 (0,89; 1,24)	-
Goldstein 2001	44	269	16,0	38	267	14,0	0,494	p=0,58 (Ryc. 17)	

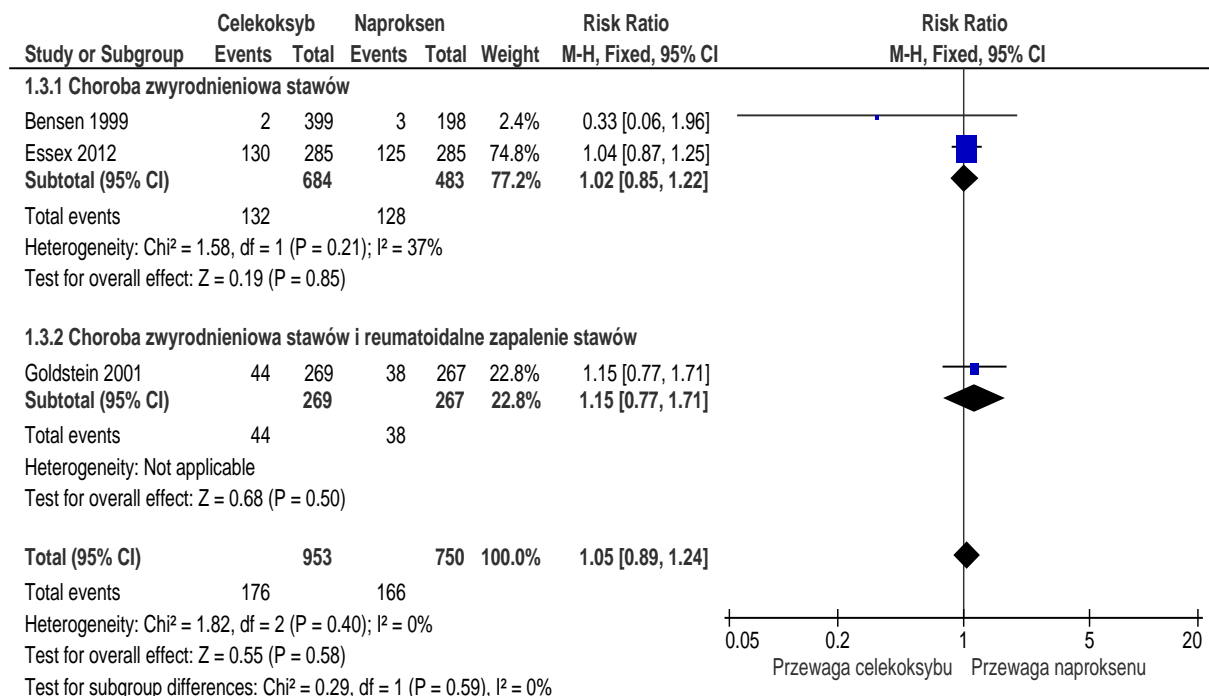
**Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: odsetek pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta. Miara wyniku: ryzyko względne.**



**Ryc. 16. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: odsetek pacjentów bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta. Miara wyniku: ryzyko względne.**



**Ryc. 17. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: odsetek pacjentów z pogorszeniem globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta. Miara wyniku: ryzyko względne.**





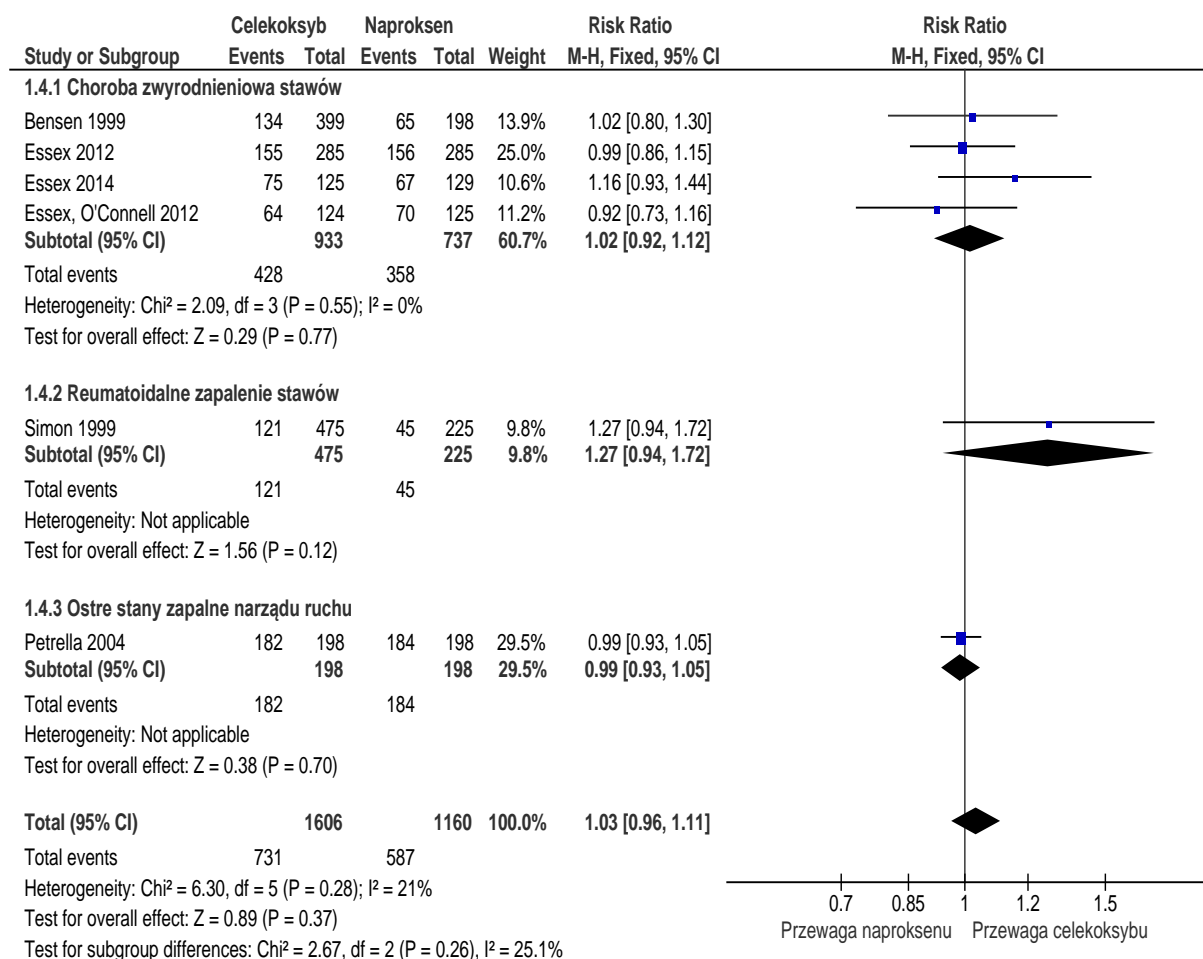
#### 4.2.6.2 Globalna ocena stanu zdrowia wg lekarza

Całkowita analiza skuteczności celekoksylu w porównaniu z naproksenem nie wykazała statystycznie istotnej różnicy między terapiami pod względem odsetka pacjentów uzyskujących poprawę globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza ( $p=0,37$ ; Tab. 37, Ryc. 18).

**Tab. 37. Porównanie skuteczności celekoksylu z naproksenem: odsetek pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza.**

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Poprawa</b>									
Bensen 1999	134	399	33,6	65	198	33,0	0,854		
Essex 2012	155	285	54,4	156	285	54,7	0,933		
Essex 2014	75	125	60,0	67	129	52,0	0,196		
Essex, O'Connell 2012	64	124	52,0	70	125	56,0	0,487	1,03 (0,96; 1,11) p=0,37 (Ryc. 18)	-
Simon 1999	121	475	25,5	45	225	20,0	0,112		
Petrella 2004	182	198	92,0	184	198	93,0	0,704		
Essex 2012	127	285	44,6	128	285	44,9	0,933		

**Ryc. 18. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: odsetek pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza. Miara wyniku: ryzyko względne.**



#### 4.2.6.3 Nasilenie bólu w skali VAS

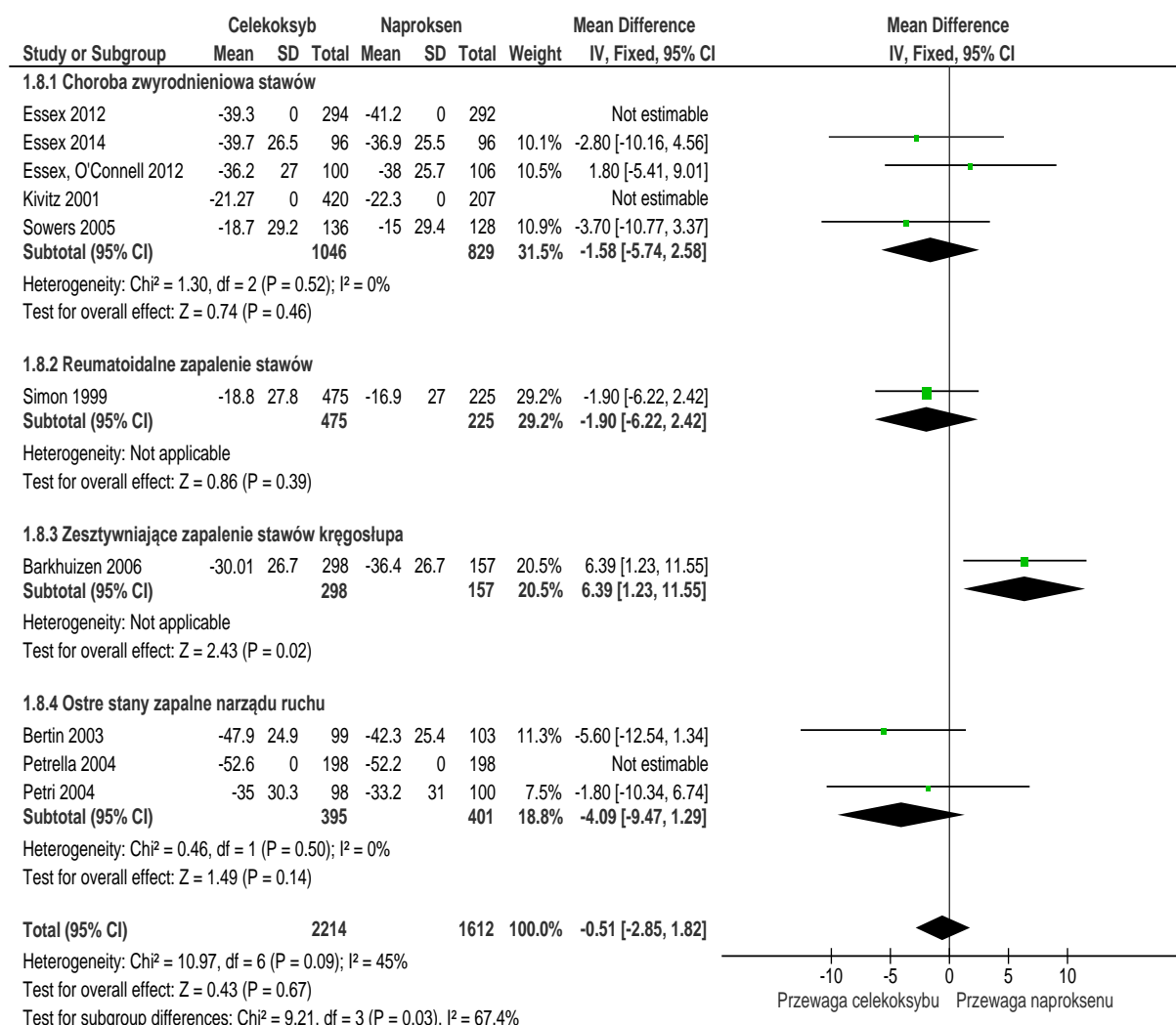
Całkowita analiza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem nie wykazała znamienych różnic między lekami pod względem zmniejszania nasilenia bólu w skali VAS (p=0,67; Tab. 38; Ryc. 19).

**Tab. 38. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem: zmiana nasilenia bólu w skali VAS (mm).**

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Essex 2012	-39,3	bd	294	-41,2	bd	292	ns	
Essex 2014	-39,7	26,5	96	-36,9	25,5	96	0,403	-0,51 (-2,85; 1,82) p=0,67 (Ryc. 19)
Essex, O'Connell 2012	-36,2	27,0	100	-38	25,7	106	ns	
Kivitz 2001	-21,27	bd	420	-22,3	bd	207	bd	

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	MD (95%CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Sowers 2005	-18,7	29,2	136	-15	29,4	128	0,16	
Simon 1999	-18,8	27,8	475	-16,9	27,0	225	bd	
Barkhuizen 2006	-30,01	26,7	298	-36,4	26,7	157	bd	
Bertin 2003	-47,9	24,9	99	-42,3	25,4	103	ns	
Petrella 2004	-52,6	bd	198	-52,2	bd	198	bd	
Petri 2004	-35,0	30,3	98	-33,2	31,0	100	ns	

Ryc. 19. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: zmiana nasilenia bólu w skali VAS (mm). Miara wyniku: średnia różnica.



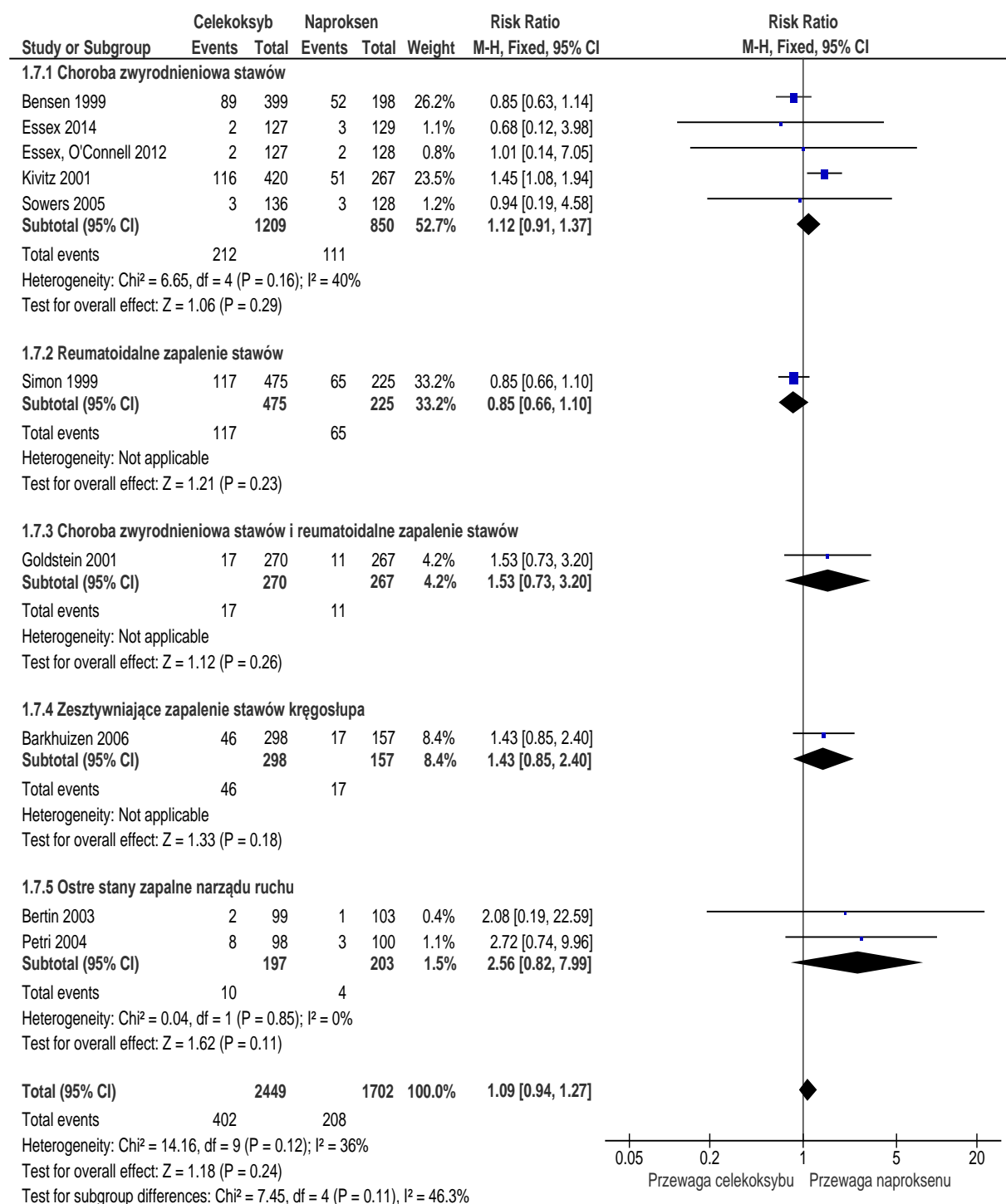
#### 4.2.6.4 Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności terapii

Całkowita analiza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem nie wykazała statystycznie istotnej różnicy między lekami pod względem odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii ( $p=0,24$ ; Tab. 39; Ryc. 20).

**Tab. 39. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.**

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Bensen 1999	89	399	22,3	52	198	26,0	0,284		
Essex 2014	2	127	1,6	3	129	2,3	0,664		
Essex, O'Connell 2012	2	127	1,6	2	128	1,6	0,994		
Kivitz 2001	116	420	27,6	51	267	19,1	0,011		
Sowers 2005	3	136	2,2	3	128	2,3	0,940	1,09 (0,94; 1,27)	
Simon 1999	117	475	24,6	65	225	28,9	0,230	$p=0,24$ (Ryc. 20)	
Goldstein 2001	17	270	6,3	11	267	4,1	0,257		
Barkhuizen 2006	46	298	15,4	17	157	11,0	0,176		
Bertin 2003	2	99	2,0	1	103	2,0	0,538		
Petri 2004	8	98	8,2	3	100	3,0	0,113		

**Ryc. 20. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii. Miara wyniku: ryzyko względne.**



## 4.2.7 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa celekoksylu w porównaniu z naproksenem przeprowadzono uwzględniając zdarzenia niepożądane raportowane we wszystkich badaniach zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

### 4.2.7.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Analiza dostępnych danych (Tab. 40) nie wykazała znamienych różnic między celekoksylbem i naproksenem pod względem ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ( $p=0,95$ ; Ryc. 21),
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ( $p=0,31$ ; Ryc. 22),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ( $p=0,57$ ; Ryc. 23) oraz
- ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ( $p=0,66$ ; Ryc. 24) i
- ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią ( $p=0,68$ ; Ryc. 25).

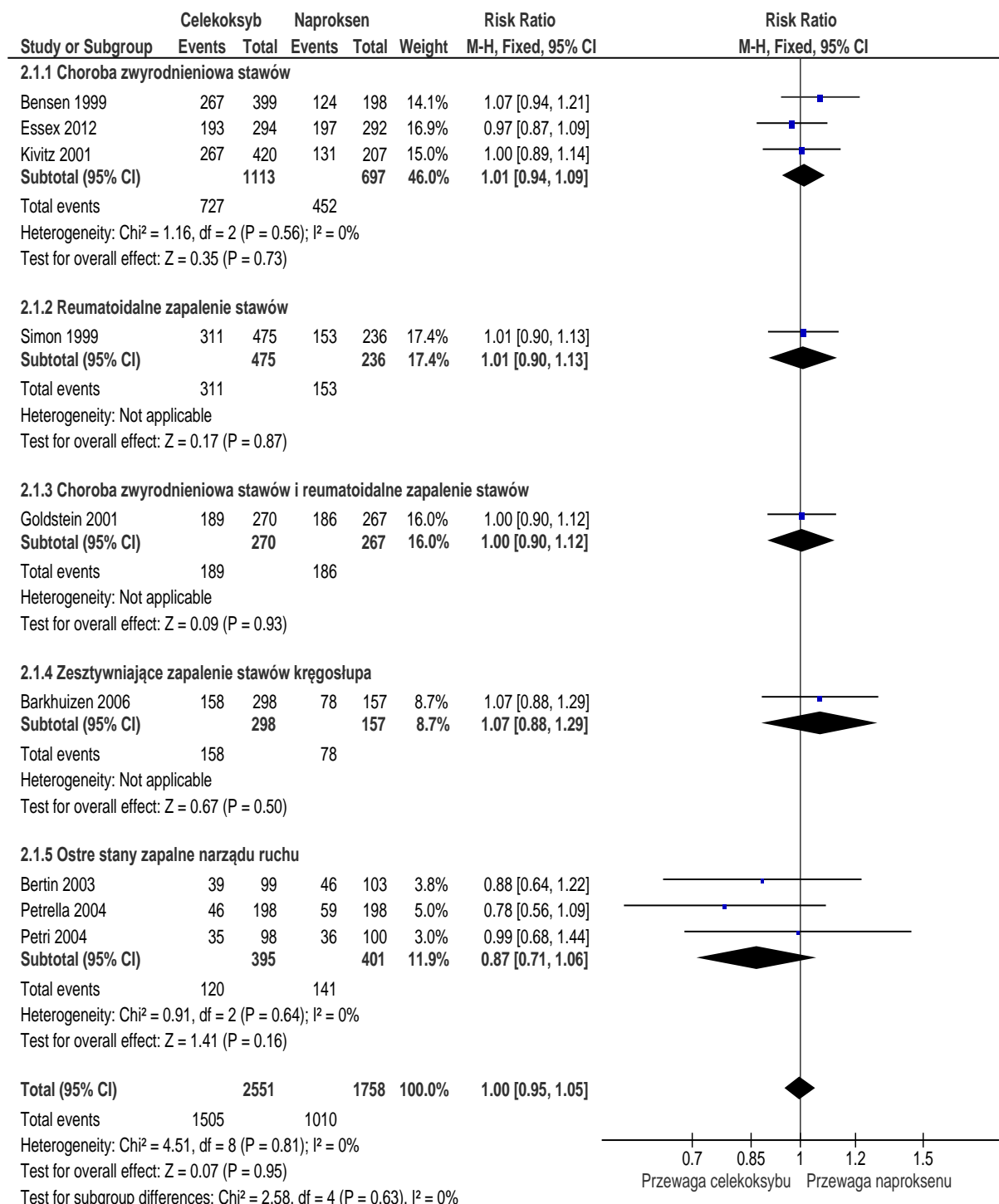
**Tab. 40. Porównanie bezpieczeństwa celekoksylu z naproksenem: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.**

Badanie	Celekoksylb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zdarzenia niepożądane</b>									
Bensen 1999	267	399	66,9	124	198	63,0	0,249		
Essex 2012	193	294	65,6	197	292	67,5	0,641		
Kivitz 2001	267	420	63,6	131	207	63,3	0,944		
Simon 1999	311	475	65,5	153	236	65,0	0,865		
Goldstein 2001	189	270	70,0	186	267	70,0	0,932	1,00 (0,95; 1,05) $p=0,95$ (Ryc. 21)	-
Barkhuizen 2006	158	298	53,0	78	157	49,7	0,498		
Bertin 2003	39	99	40,4	46	103	44,7	0,449		
Petrella 2004	46	198	23,2	59	198	29,8	0,139		
Petri 2004	35	98	36,7	36	100	36,0	0,967		
<b>Zdarzenia niepożądane związane z terapią</b>									
Essex 2012	124	294	42,2	142	292	48,6	0,117		
Essex, O'Connell 2012	26	125	20,8	21	125	16,8	0,418	0,91 (0,77; 1,08) $p=0,31$ (Ryc. 22)	-

*Celekoksyb (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.  
Analiza kliniczna.*

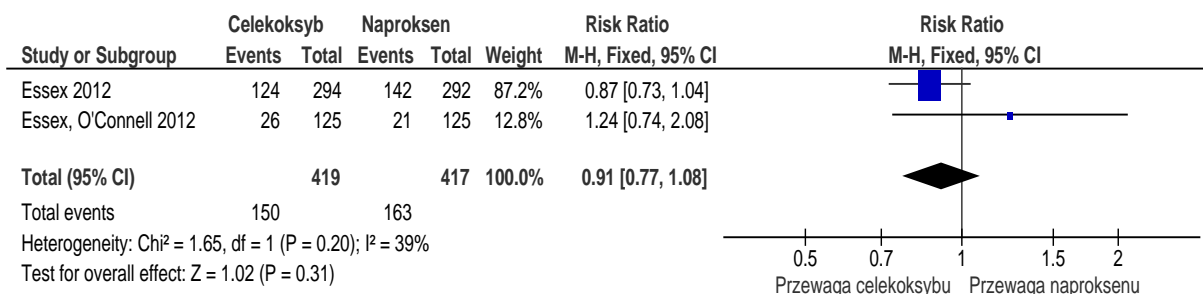
Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
Essex 2012	9	294	3,1	8	292	2,7	0,817		
Essex, O'Connell 2012	1	125	0,8	1	125	0,8	1,000	1,20 (0,64; 2,26)	
Simon 1999	9	475	1,9	4	475	0,8	0,163	p=0,57 (Ryc. 23)	-
Barkhuizen 2006	2	298	0,7	3	157	1,9	0,228		
Petrella 2004	0	198	0,0	0	198	0,0	1,000		
<b>Przerwanie leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych</b>									
Bensen 1999	51	399	12,8	15	198	8,0	0,159		
Essex 2012	44	294	15,0	64	292	21,9	0,030		
Essex 2014	3	127	2,4	9	129	7,0	0,081		
Essex, O'Connell 2012	7	127	5,5	7	128	5,5	0,988		
Kivitz 2001	52	420	12,4	29	267	10,9	0,547	0,96 (0,79; 1,16)	
Simon 1999	30	475	6,3	12	225	5,3	0,609	p=0,66 (Ryc. 24)	-
Goldstein 2001	18	270	7,0	24	267	9,0	0,316		
Barkhuizen 2006	12	298	4,0	9	157	5,7	0,410		
Petrella 2004	3	198	1,5	2	198	1,0	0,653		
Petri 2004	5	98	5,1	0	100	0,0	0,022		
<b>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią</b>									
Essex 2014	2	125	1,6	7	129	5,4	0,099	0,72 (0,14; 3,55)	
Essex, O'Connell 2012	6	127	4,7	4	128	3,1	0,511	p=0,68 (Ryc. 25)	-

**Ryc. 21. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.**

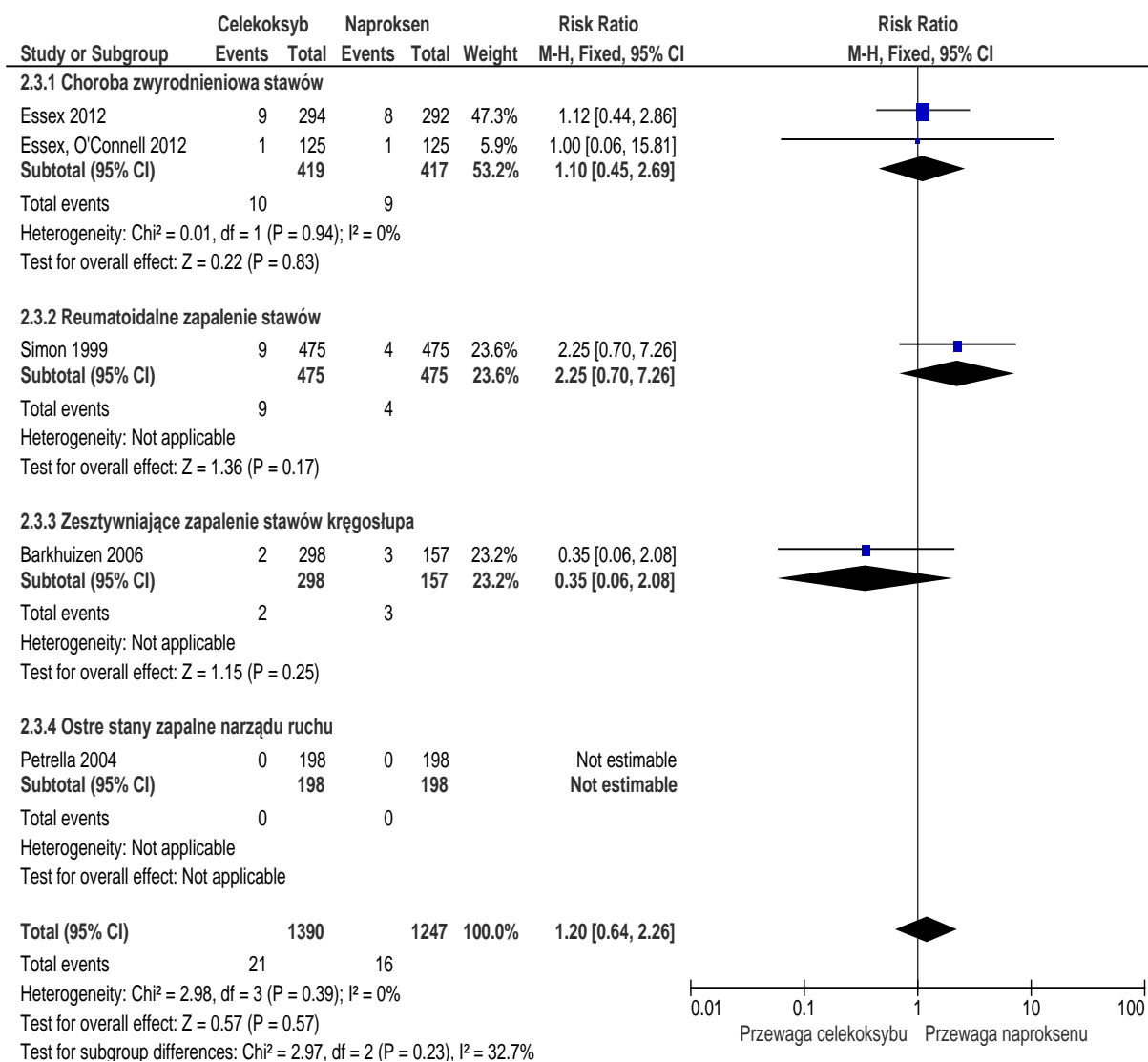




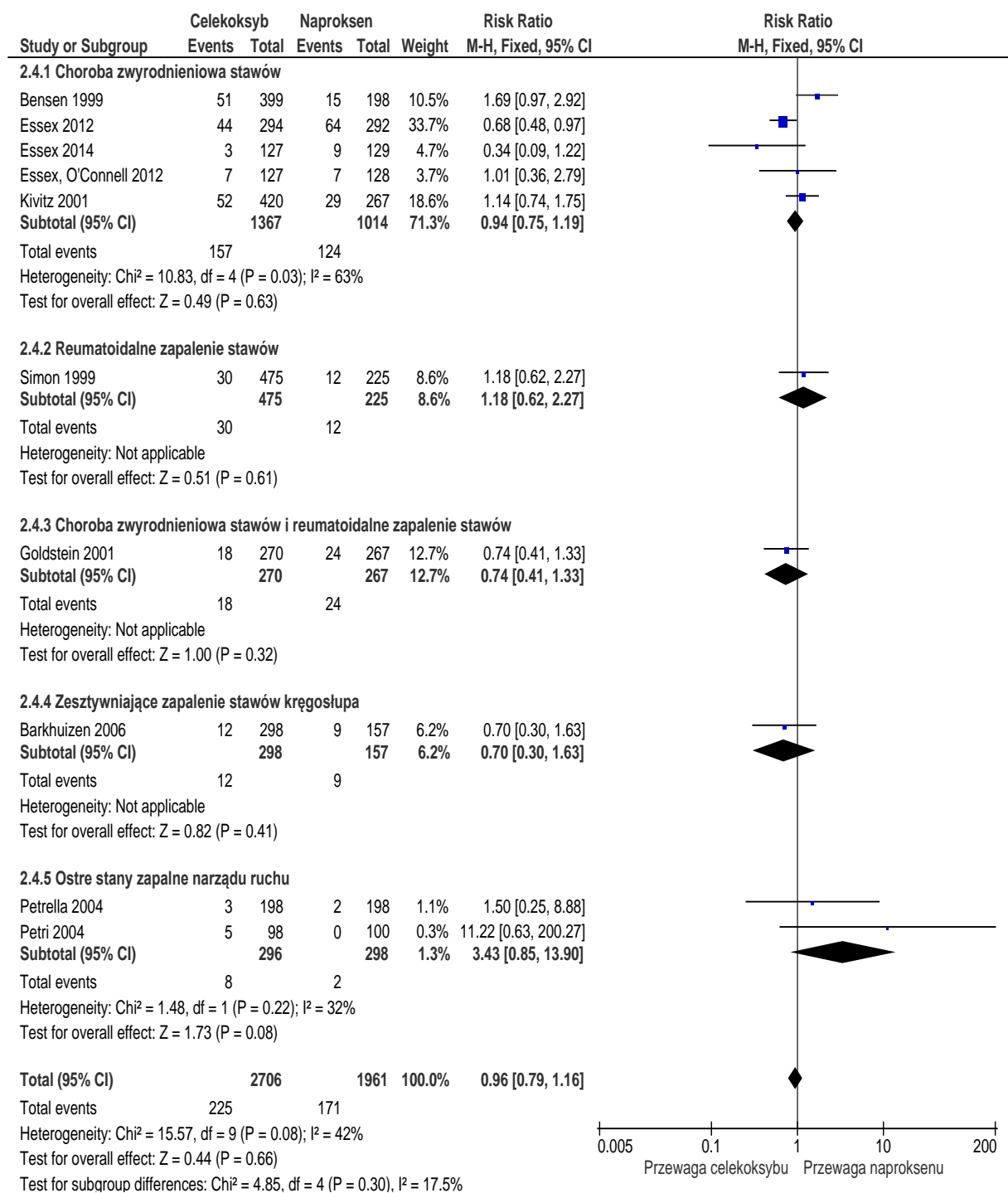
**Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z terapią. Miara wyniku: ryzyko względne.**



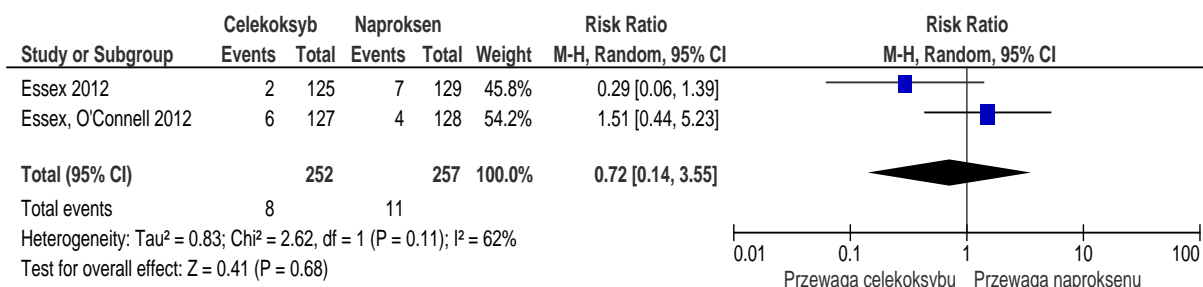
**Ryc. 23. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.**



**Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.**



**Ryc. 25. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokselem: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią. Miara wyniku: ryzyko względne.**



#### 4.2.7.2 Zdarzenie niepożądane ze strony układu pokarmowego

Analiza zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego (Tab. 41) wykazała mniejsze ryzyko wystąpienia podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z naprokselem:

- zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego łącznie (RR=0,83; 95%CI: 0,75; 0,91; p<0,001; RD=-0,06; 95%CI: -0,08; -0,03; p<0,001; Tab. 41; Ryc. 26; Ryc. 27),
- wrzodów żołądka lub dwunastnicy (RR=0,21; 95%CI: 0,15; 0,29; p<0,001; RD=0,28; 95%CI: -0,33; -0,22; p<0,001; I<sup>2</sup>=76%; Ryc. 28; Ryc. 29),
- bólu brzucha (RR=0,66; 95%CI: 0,51; 0,86; p=0,002; RD= -0,02; 95%CI: -0,04; -0,01; p=0,003; Ryc. 31; Ryc. 32),
- bólu w nadbrzuszu (RR=0,57; 95%CI: 0,33; 1,00; p=0,05; RD=-0,03; 95%CI: -0,07; -0,00; p=0,04; Ryc. 33; Ryc. 34),
- nudności (RR=0,70; 95%CI: 0,51; 0,95, p=0,02; RD= -0,02; 95%CI: -0,04; -0,00; p=0,02; Ryc. 36; Ryc. 37),
- oddawania gazów (RR=0,63; 95%CI: 0,40; 0,99; p=0,04; RD=-0,02; 95%CI: -0,03; 0,00; p=0,05; Ryc. 38; Ryc. 39),
- zaparc (RR=0,50; 95%CI: 0,27; 0,92; p=0,03; RD=-0,02; 95%CI: -0,03; -0,00; p=0,04; Ryc. 41; Ryc. 42).

Jednocześnie nie wykazano różnicy między celekoksybem a naprokselem pod względem ryzyka wystąpienia biegunki (p=0,10; Tab. 41; Ryc. 30), dyskomfortu w jamie brzusznej (p=0,85; Tab. 41), niestrawności (p=0,09; Tab. 41; Ryc. 35), refluku żołądkowo-przełykowego (p=0,17; Tab. 41; Ryc. 40) i wzdęcia brzucha (p=0,41; Tab. 41).

**Tab. 41. Porównanie bezpieczeństwa celekoksybu z naproksenem: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego.**

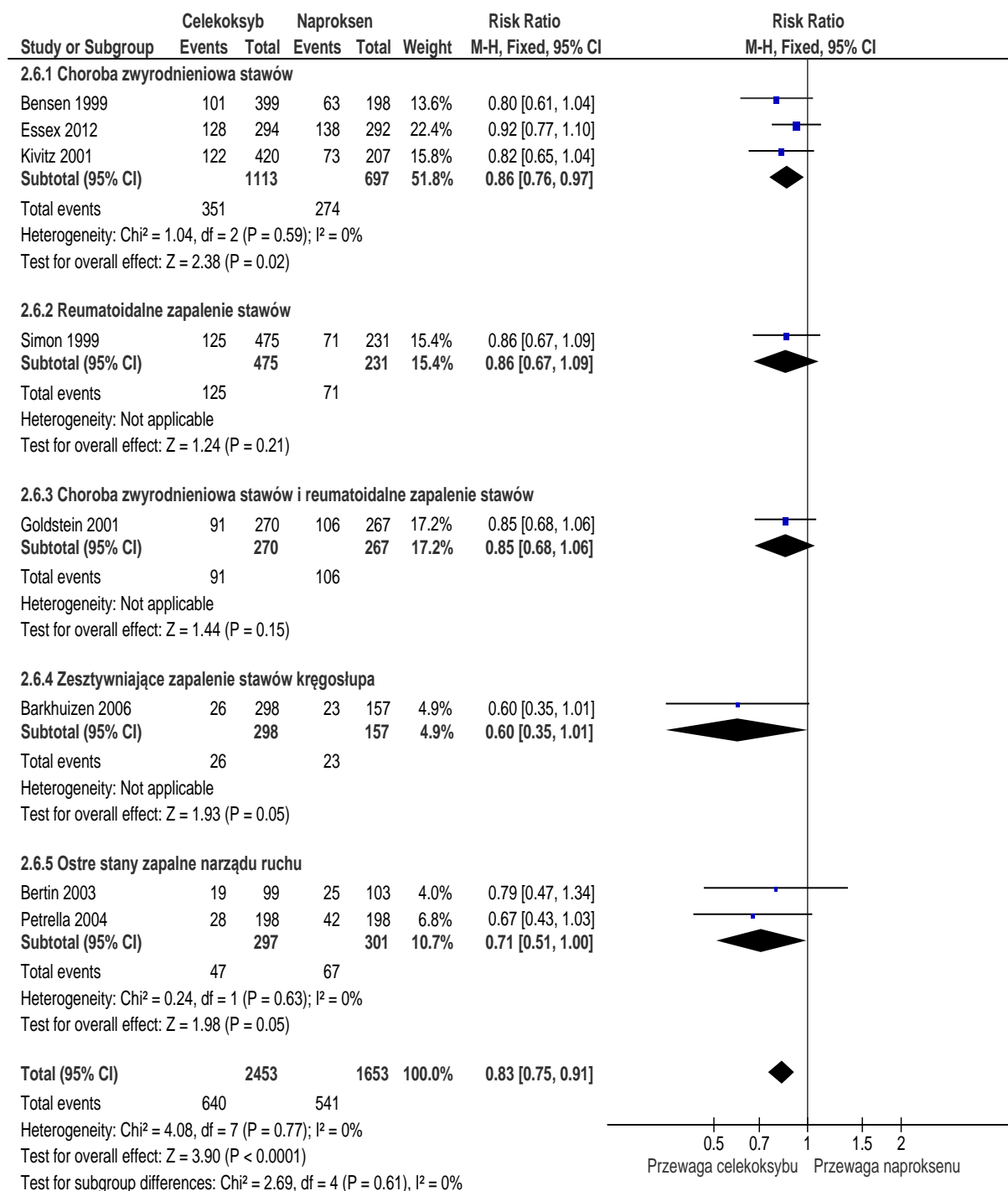
Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zdarzenia niepożądane ze strony układu pokarmowego łącznie</b>									
Bensen 1999	101	399	25,3	63	198	32,0	0,261		
Essex 2012	128	294	43,5	138	292	47,3	0,365		
Kivitz 2001	122	420	29,0	73	207	35,3	0,114		
Simon 1999	125	475	26,3	71	231	31,0	0,219		
Goldstein 2001	91	270	34,0	106	267	40,0	0,149	0,83 (0,75; 0,91) p<0,001 (Ryc. 26)	-0,06 (-0,08; -0,03) p<0,001 (Ryc. 27)
Barkhuizen 2006	26	298	8,7	23	157	14,6	0,053		
Bertin 2003	19	99	20,2	25	103	25,2	0,382		
Petrella 2004	28	198	14,1	42	198	21,2	0,065		
<b>Wrzód żołądka lub dwunastnicy</b>									
Simon 1999	15	293	5,1	36	137	26,3	<0,001	0,21 (0,15; 0,29)	-0,28 (-0,33; -0,22)
Goldstein 2001	24	270	9,0	109	267	41,0	<0,001	p<0,001 (Ryc. 28)	p<0,001; I <sup>2</sup> =76% (Ryc. 29)
<b>Biegunka</b>									
Bensen 1999	24	399	6,0	12	198	6,0	0,982		
Essex 2012	20	294	6,8	11	292	3,8	0,101		
Essex, O'Connell 2012	3	125	2,4	2	125	1,6	0,651		
Kivitz 2001	34	420	8,1	11	207	5,3	0,204		
Simon 1999	26	475	5,5	9	228	4,0	0,384	1,25 (0,96; 1,63) p=0,10 (Ryc. 30)	-
Goldstein 2001	21	270	8,0	16	267	6,1	0,414		
Barkhuizen 2006	10	298	3,4	6	157	3,8	0,798		
Bertin 2003	6	99	6,1	7	103	6,8	0,831		
Petrella 2004	5	198	2,5	7	198	3,5	0,558		

*Celekoksyb (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.  
Analiza kliniczna.*

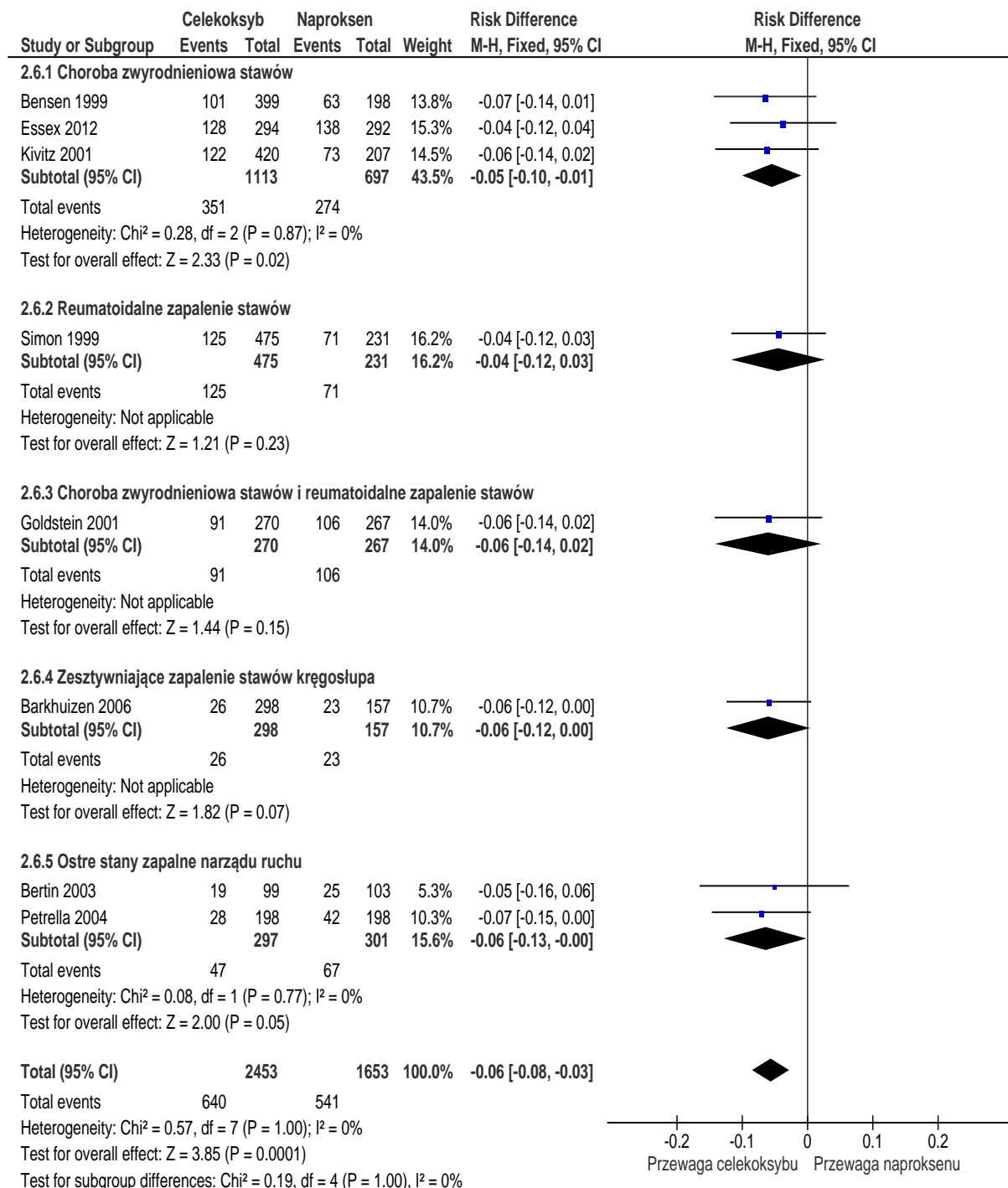
Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Ból brzucha</b>									
Bensen 1999	22	399	6,0	12	198	6,0	0,786		
Essex 2012	5	294	1,7	8	292	2,7	0,393		
Essex 2014	2	125	1,6	4	129	3,1	0,431		
Essex, O'Connell 2012	1	125	0,8	3	125	2,4	0,313		
Kivitz 2001	21	420	5,0	19	207	9,2	0,044	0,66 (0,51; 0,86) p=0,002 (Ryc. 31)	-0,02 (-0,04; -0,01) p=0,003 (Ryc. 32)
Simon 1999	18	475	3,8	16	229	7,0	0,064		
Goldstein 2001	24	270	9,0	32	267	12,0	0,24		
Bertin 2003	0	99	0,0	5	103	4,9	0,026		
Petrella 2004	10	198	5,1	9	198	4,5	0,814		
<b>Ból w nadbrzuszu</b>									
Essex 2012	11	294	3,7	18	292	6,2	0,176	0,57 (0,33; 1,00) p=0,05 (Ryc. 33)	-0,03 (-0,07; -0,00) p=0,04 (Ryc. 34)
Bertin 2003	7	99	7,1	14	103	13,6	0,129		
<b>Dyskomfort w jamie brzusznej</b>									
Essex 2012	13	294	4,4	12	292	4,1	0,852	1,08 (0,50; 2,32) p=0,85	-
<b>Niestrawność</b>									
Bensen 1999	40	399	10,0	24	198	12,0	0,436		
Essex 2012	41	294	13,9	46	292	15,8	0,538		
Essex 2014	4	125	3,2	5	129	3,9	0,771		
Essex, O'Connell 2012	1	125	0,8	4	125	3,2	0,175		
Kivitz 2001	39	420	9,3	19	207	9,2	0,965	0,85 (0,70; 1,03) p=0,09 (Ryc. 35)	-
Simon 1999	45	475	9,5	27	226	12	0,313		
Goldstein 2001	35	270	13,0	26	267	10,0	0,239		
Barkhuizen 2006	12	298	4,0	11	157	7,0	0,168		
Petrella 2004	3	198	1,5	12	198	6,1	0,018		
Petri 2004	4	98	4,1	7	100	7,0	0,37		

Badanie	Celekoksyb			Naprosen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Nudności</b>									
Essex 2012	19	294	6,5	24	292	8,2	0,415		
Essex, O'Connell 2012	3	125	2,4	3	125	2,4	1,000		
Kivitz 2001	24	420	5,7	12	207	5,8	0,967		
Goldstein 2001	8	270	3,0	24	267	9,0	0,003	0,70 (0,51; 0,95) p=0,02 (Ryc. 36)	-0,02 (-0,04; -0,00) p=0,02 (Ryc. 37)
Barkhuizen 2006	13	298	4,4	7	157	4,5	0,962		
Petrella 2004	6	198	3,0	9	198	4,5	0,43		
Petri 2004	3	98	3,1	6	100	6,0	0,321		
<b>Oddawanie gazów</b>									
Essex 2012	11	294	3,7	12	292	4,1	0,819		
Kivitz 2001	7	420	1,7	12	207	5,8	0,005		
Goldstein 2001	10	270	4,0	13	267	5,0	0,505	0,63 (0,40; 0,99) p=0,04 (Ryc. 38)	-0,02 (-0,03; 0,00) p=0,05 (Ryc. 39)
Petrella 2004	3	198	1,5	4	198	2,0	0,703		
<b>Refluks żołądkowo-przetykowy</b>									
Essex 2012	9	294	3,1	6	292	2,1	0,441		
Essex, O'Connell 2012	3	125	2,4	0	125	0,0	0,081	1,94 (0,74; 5,06) p=0,17 (Ryc. 40)	-
<b>Wzdęcie brzucha</b>									
Essex 2012	21	294	7,1	16	292	5,5	0,408	1,30 (0,69; 2,45) p=0,41	-
<b>Zaparcia</b>									
Essex 2012	7	294	2,4	10	292	3,4	0,452		
Kivitz 2001	9	420	2,1	8	207	3,9	0,212	0,50 (0,27; 0,92) p=0,03 (Ryc. 41)	-0,02 (-0,03; -0,00) p=0,04 (Ryc. 42)
Barkhuizen 2006	1	298	0,3	5	157	3,2	0,011		

**Ryc. 26. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego ogółem. Miara wyniku: ryzyko względne.**

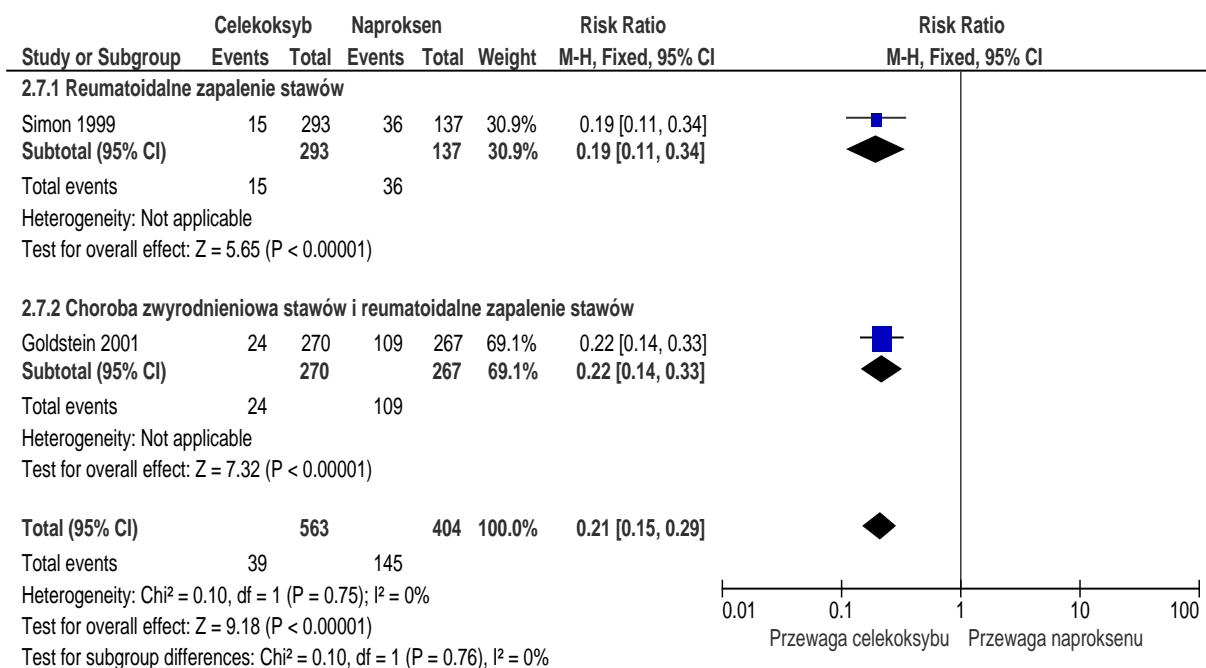


**Ryc. 27. Metaanaliza bezpieczeństwa celekokoxybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego ogółem. Miara wyniku: różnica ryzyka.**

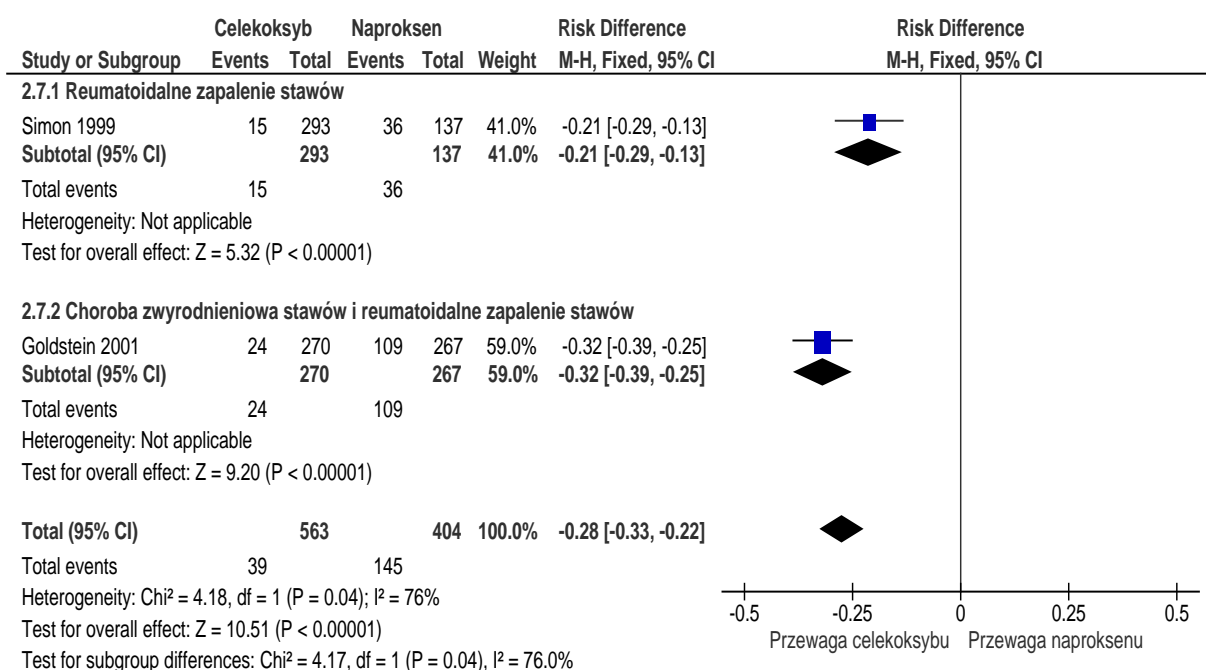




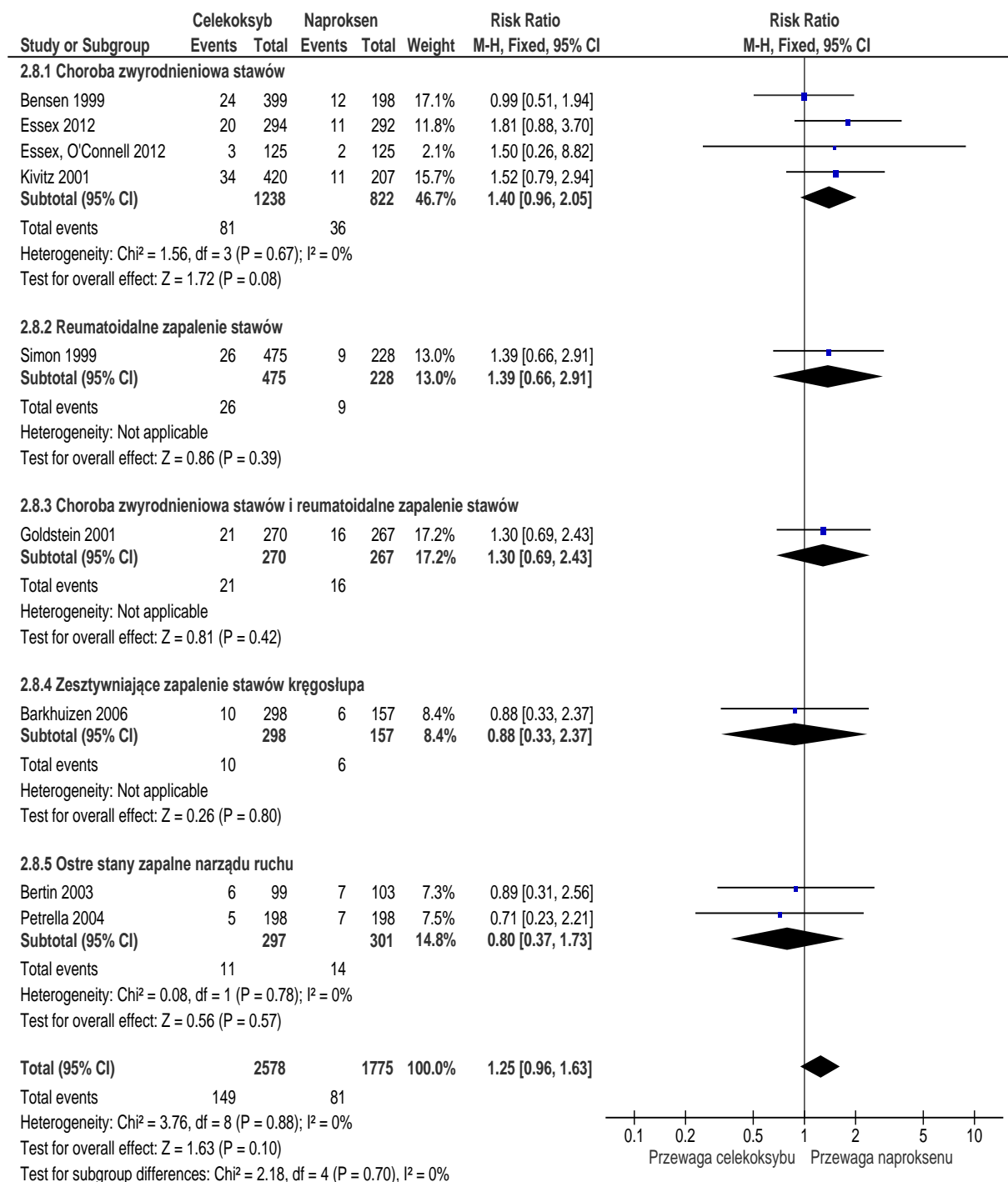
**Ryc. 28. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania wrzodów żołądka lub dwunastnicy. Miara wyniku: ryzyko względne.**



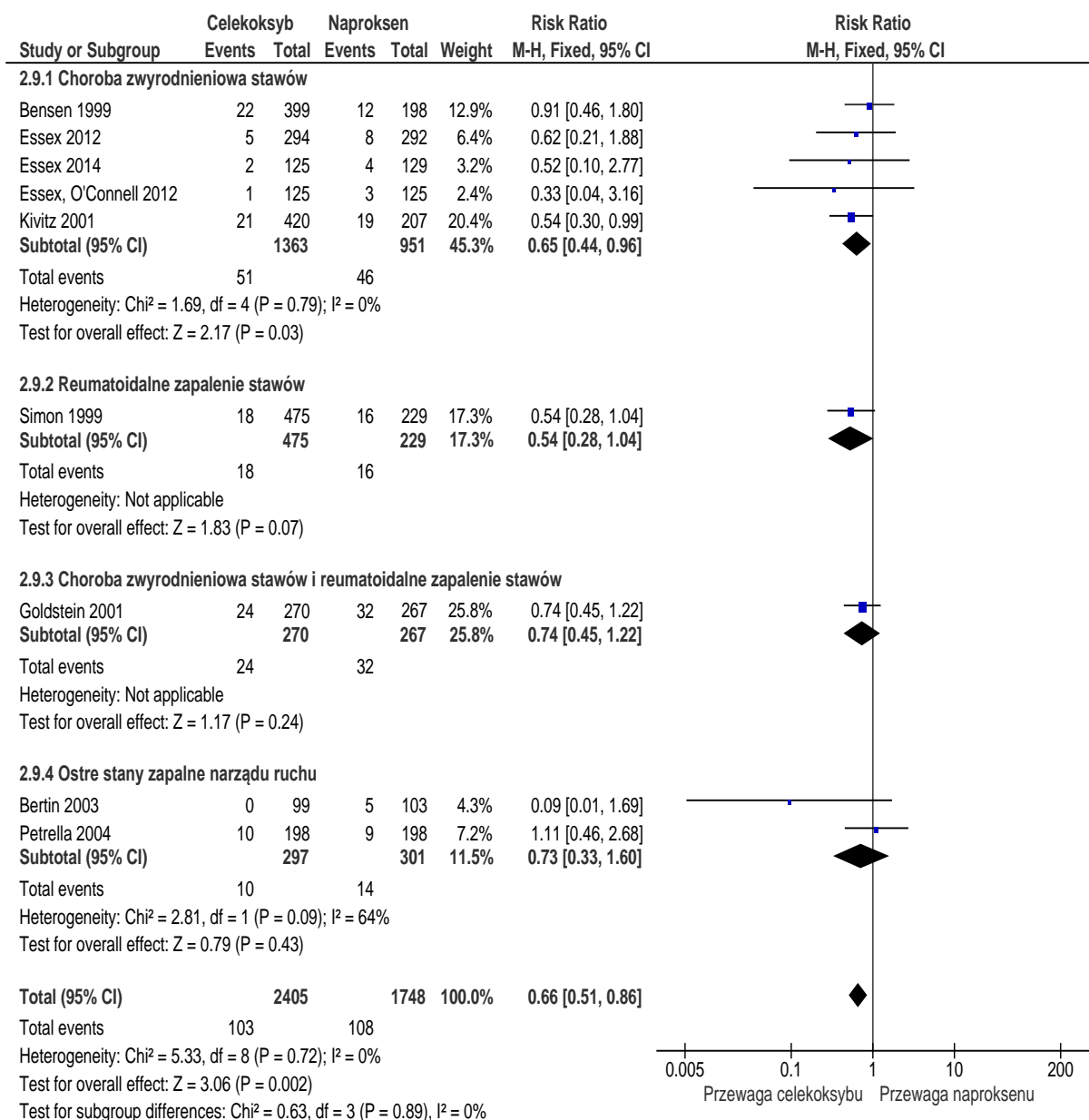
**Ryc. 29. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania wrzodów żołądka lub dwunastnicy. Miara wyniku: różnica ryzyka.**



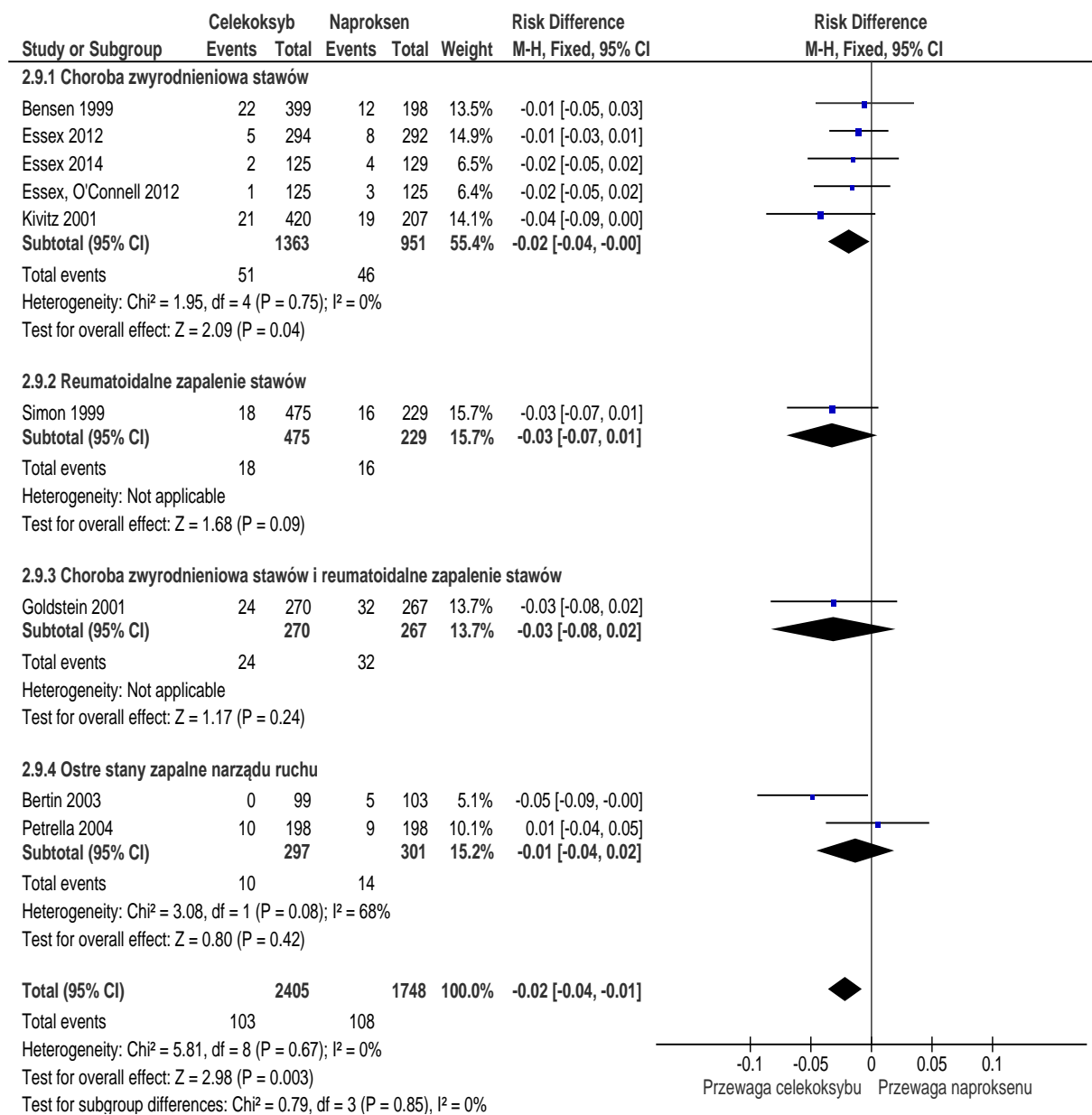
**Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokselem: częstość występowania biegunki. Miara wyniku: ryzyko względne.**



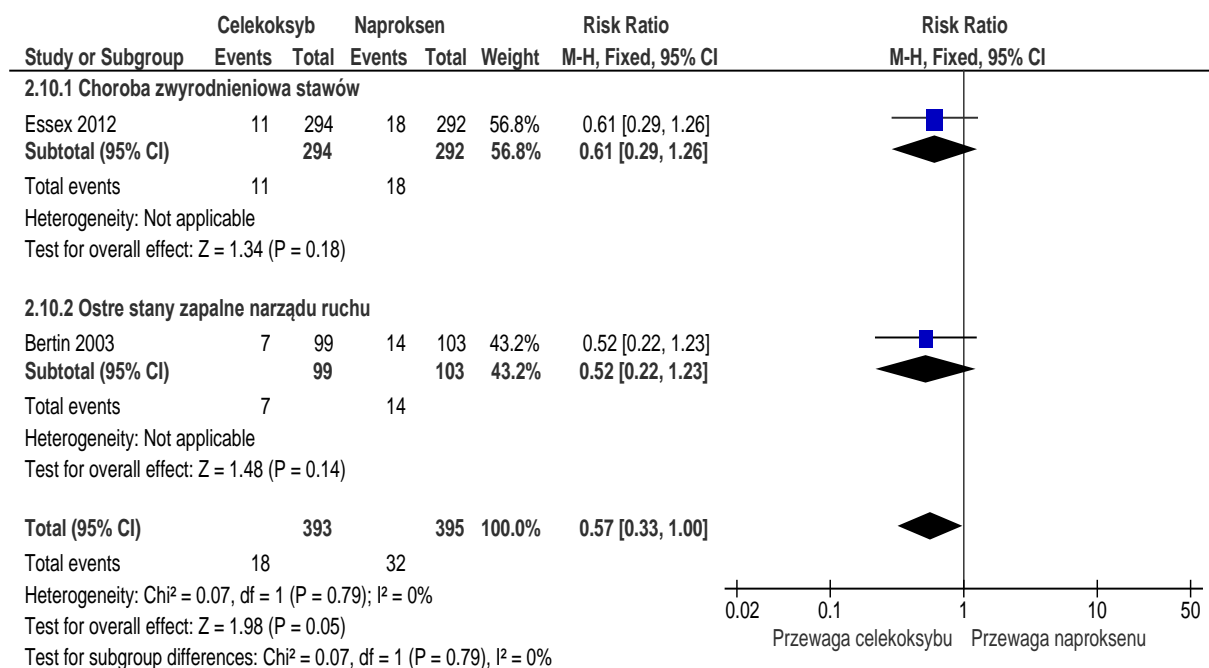
**Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokselem: częstość występowania bólu brzucha. Miara wyniku: ryzyko względne.**



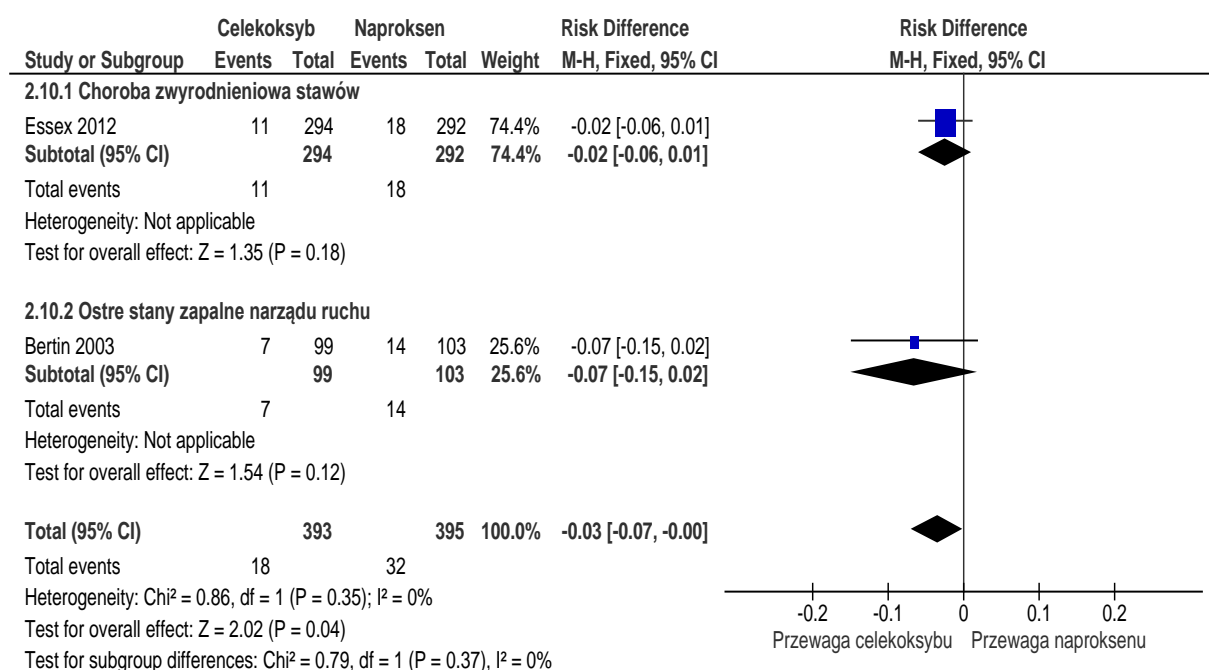
**Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokselem: częstość występowania bólu brzucha. Miara wyniku: różnica ryzyka.**



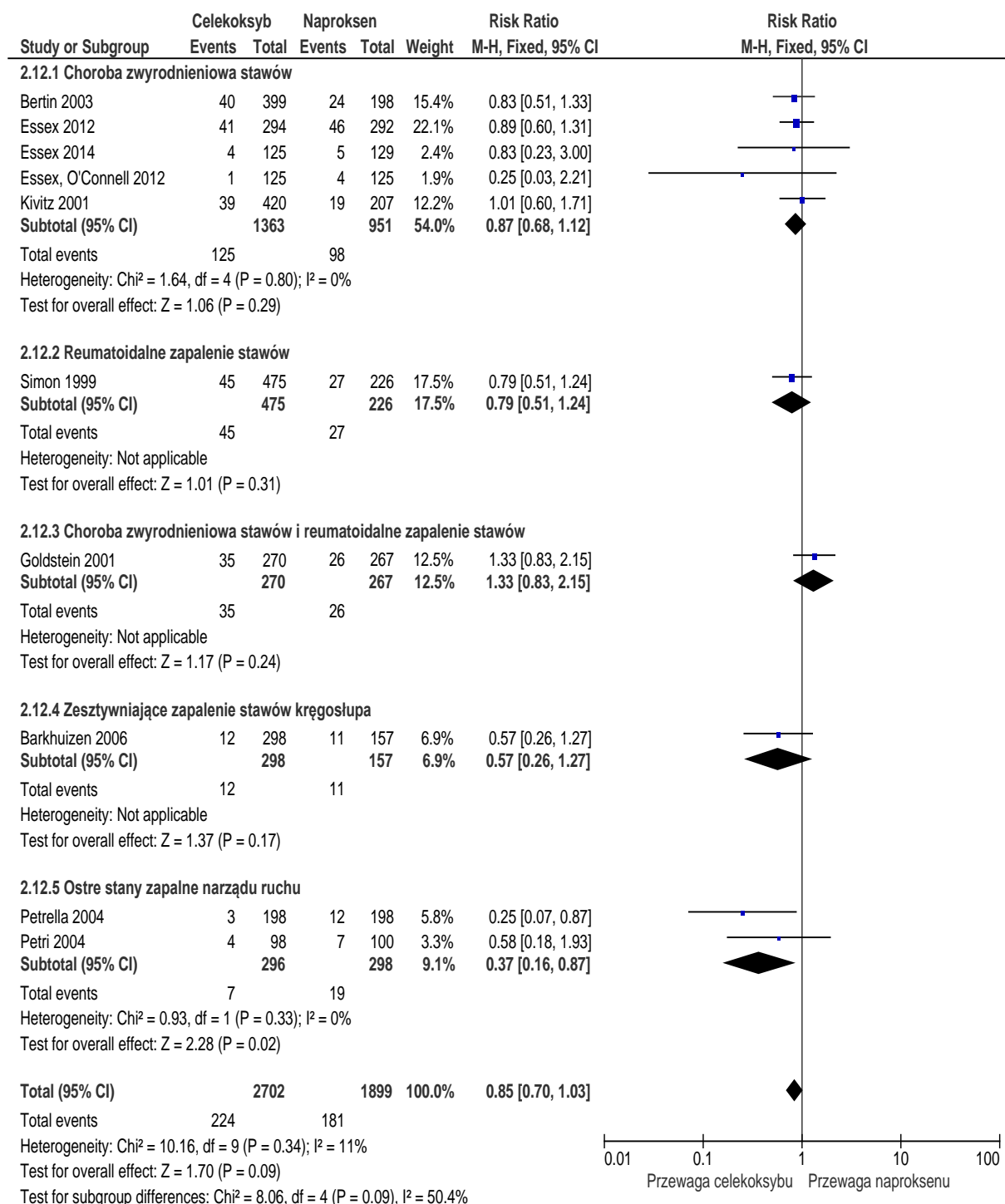
**Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania bólu w nadbrzuszu. Miara wyniku: ryzyko względne.**



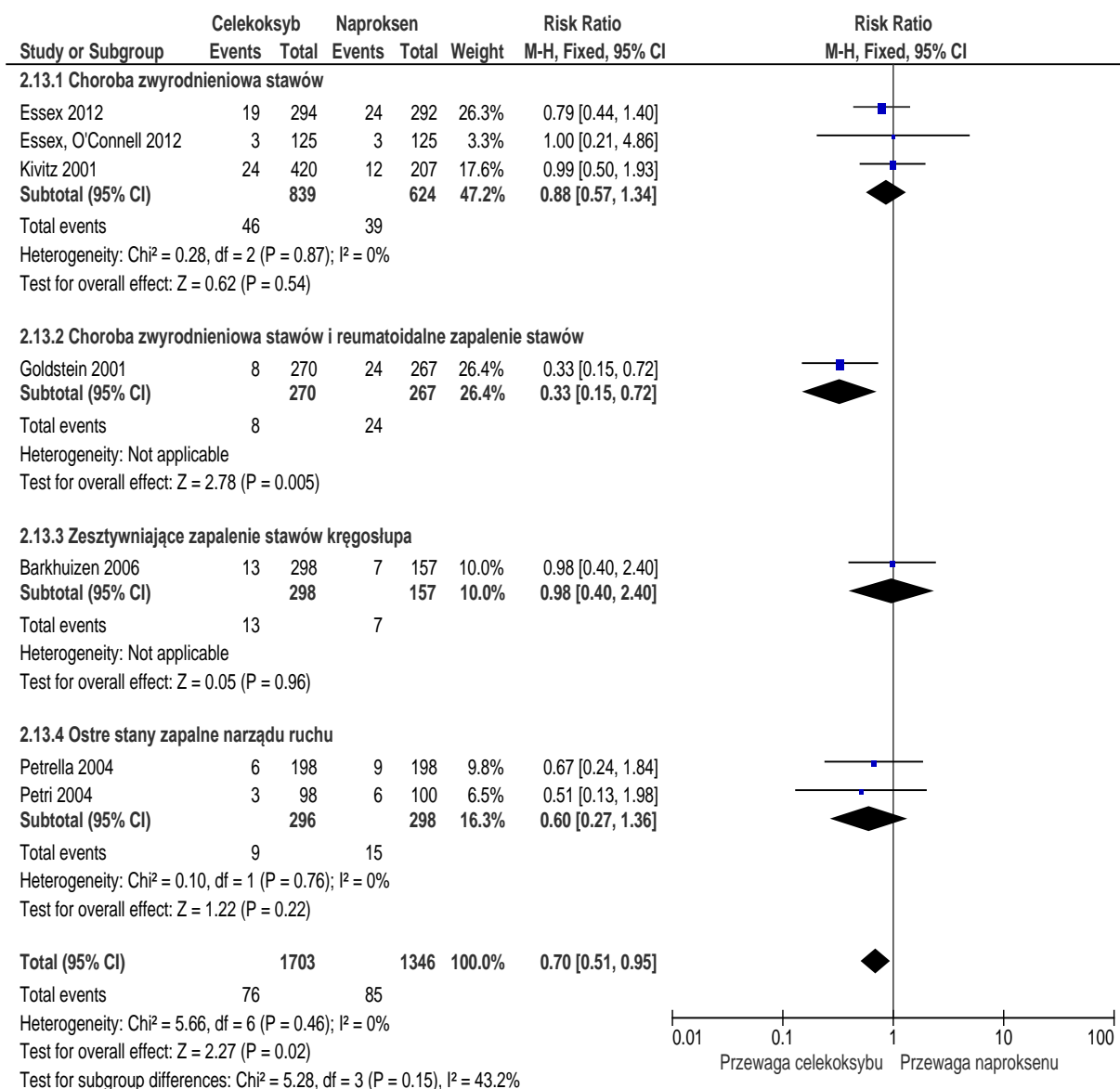
**Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania bólu w nadbrzuszu. Miara wyniku: różnica ryzyka.**



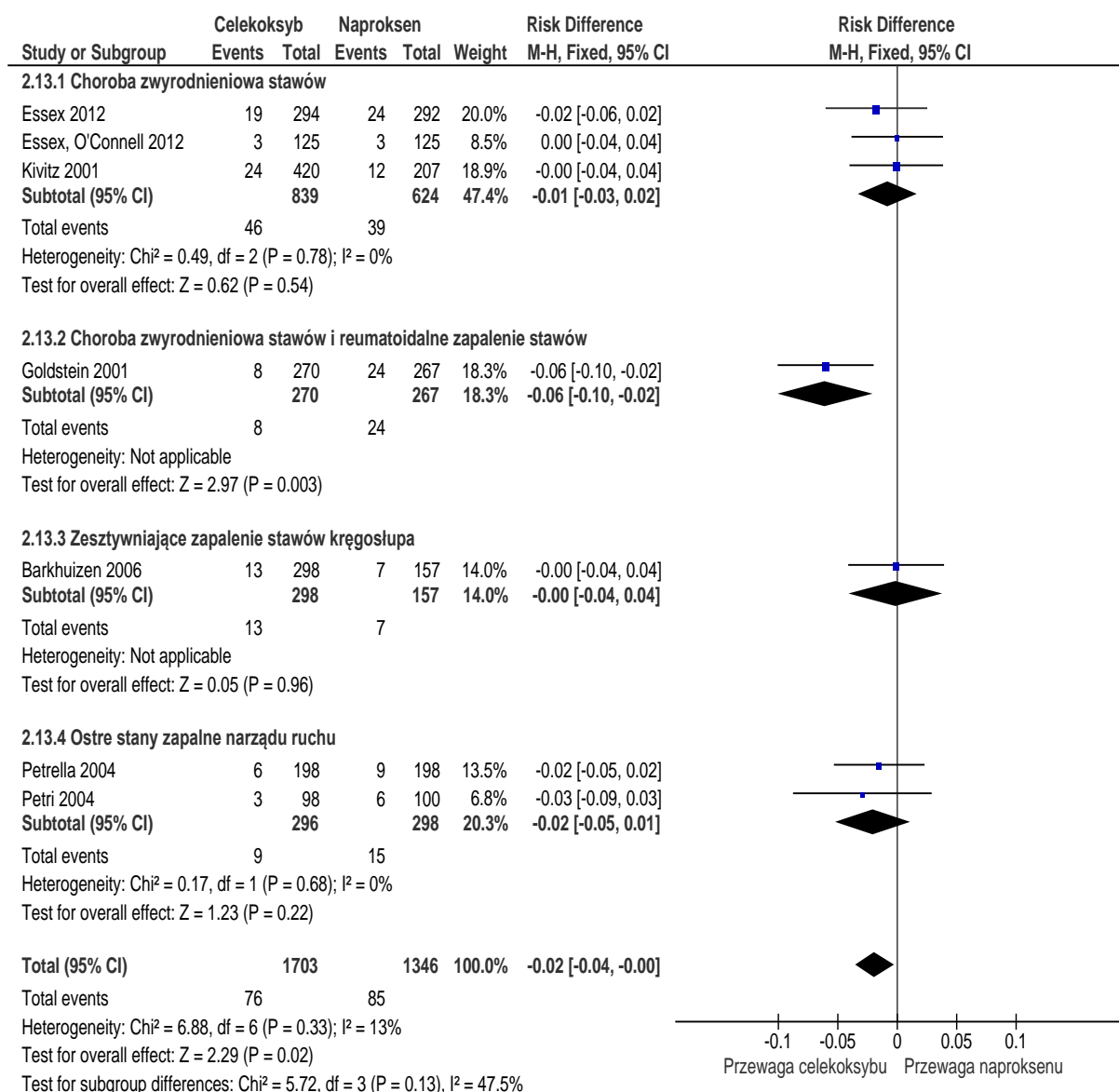
**Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania niestrawności. Miara wyniku: ryzyko względne.**



**Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokselem: częstość występowania nudności. Miara wyniku: ryzyko względne.**

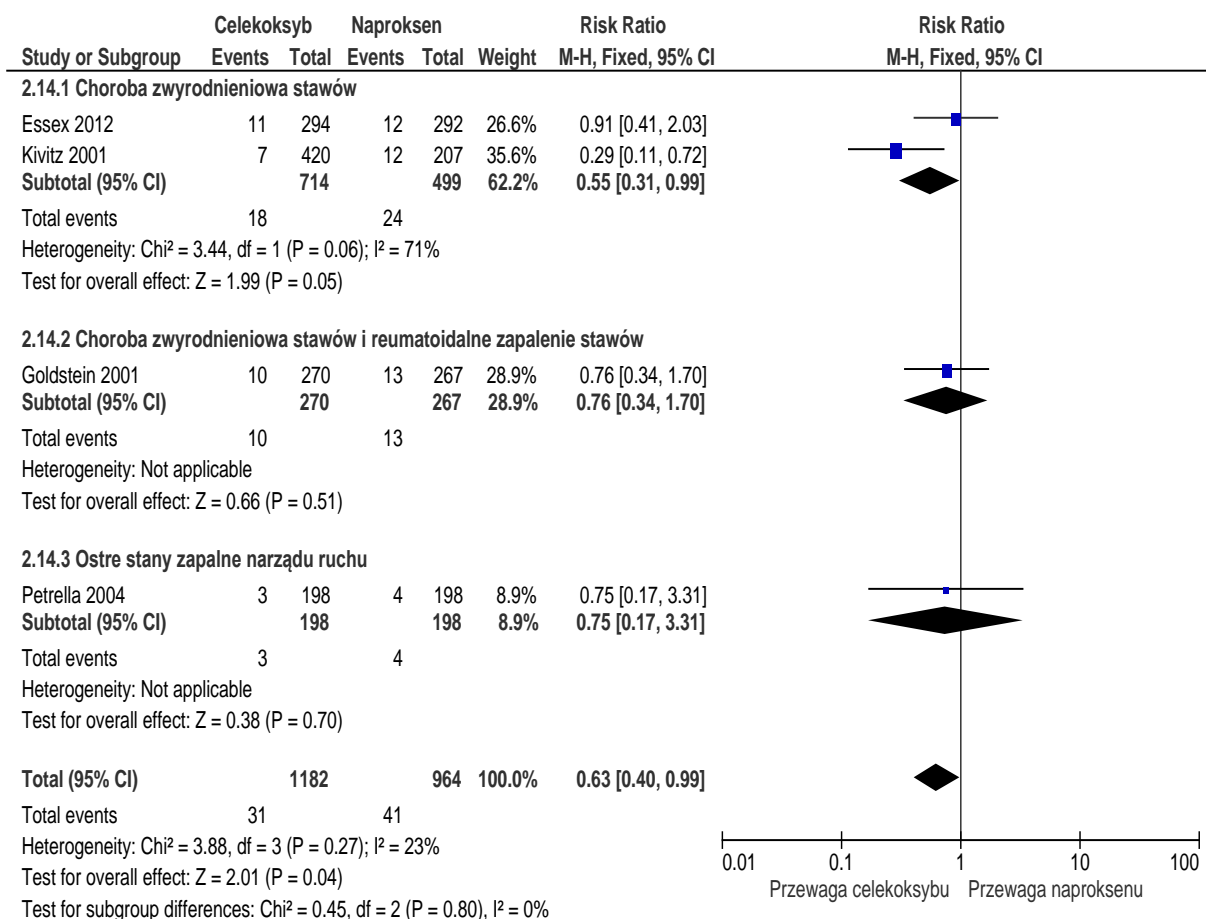


**Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa celekokoxybu w porównaniu z naprokselem: częstość występowania nudności. Miara wyniku: różnica ryzyka.**

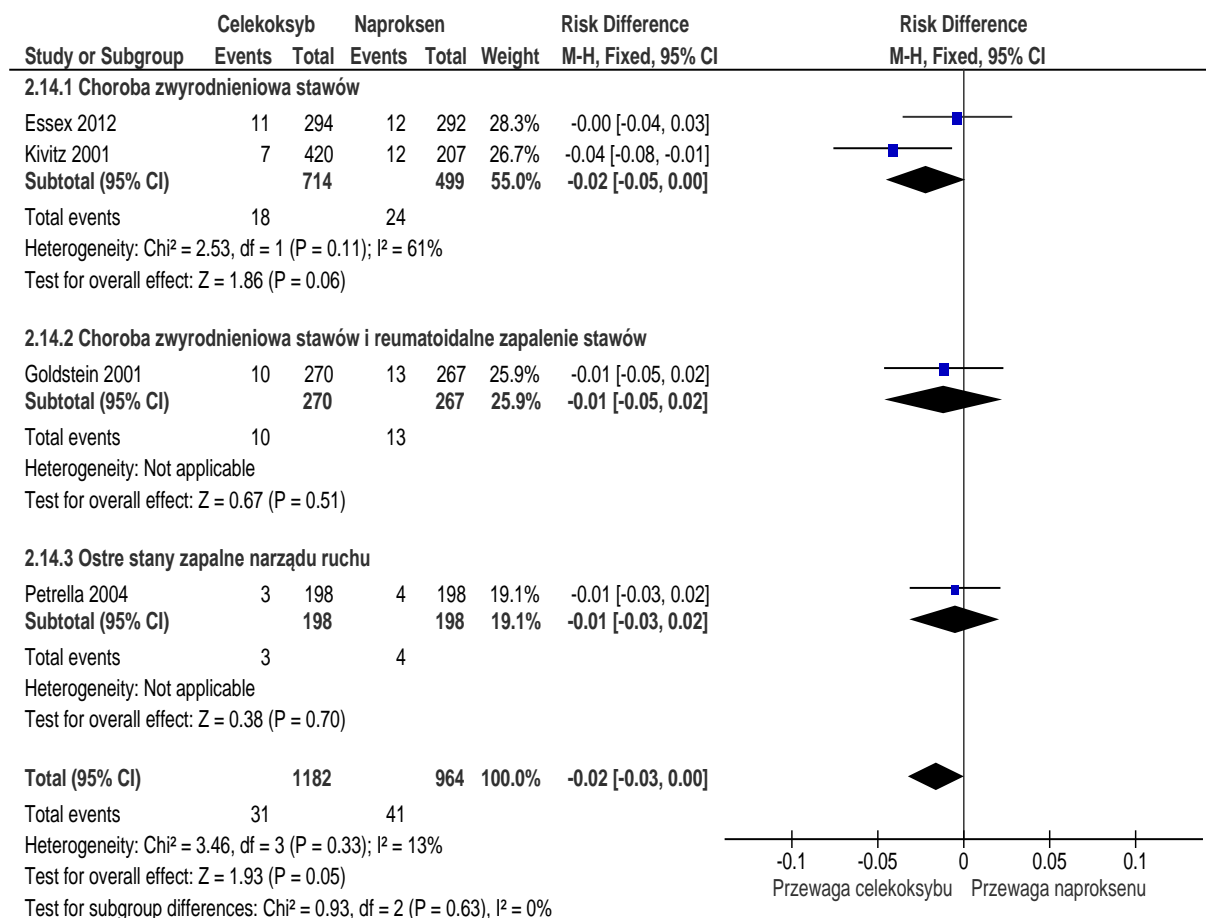




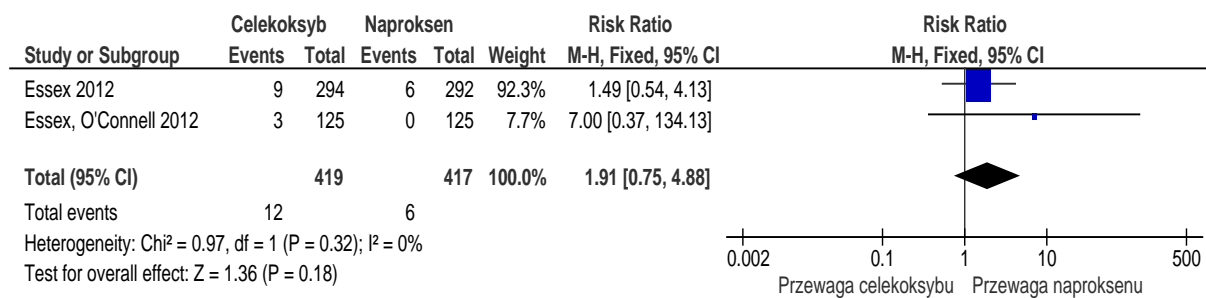
**Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość oddawania gazów. Miara wyniku: ryzyko względne.**



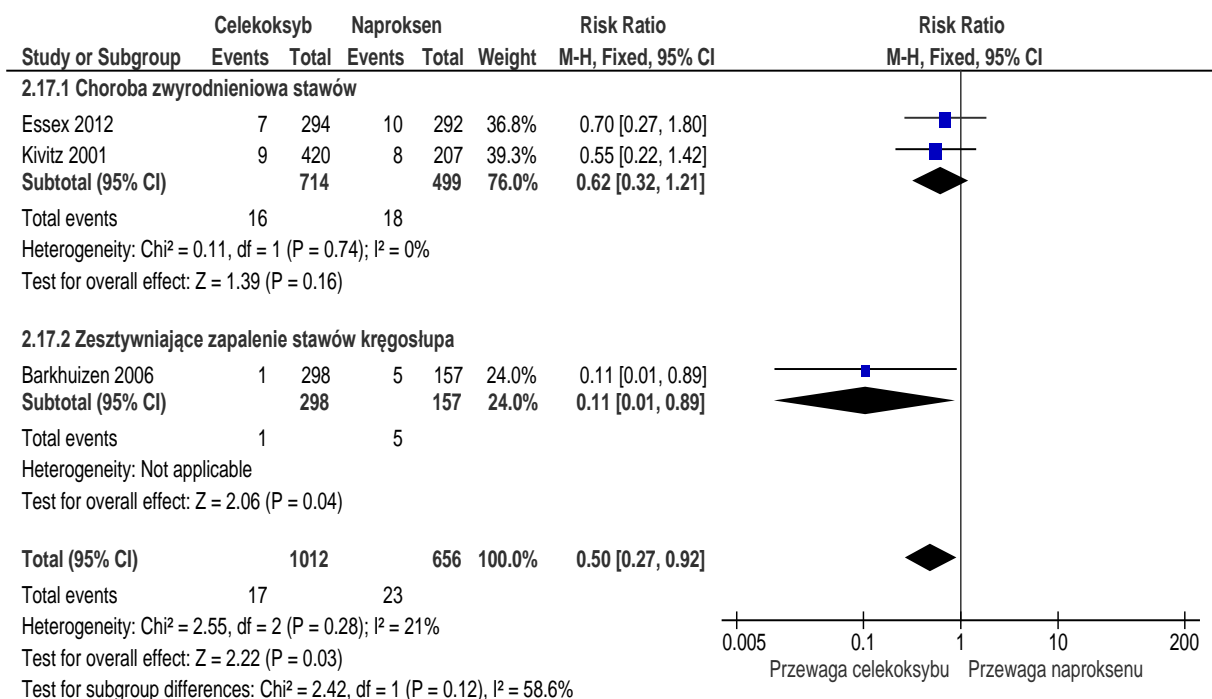
**Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość oddawania gazów. Miara wyniku: różnica ryzyka.**



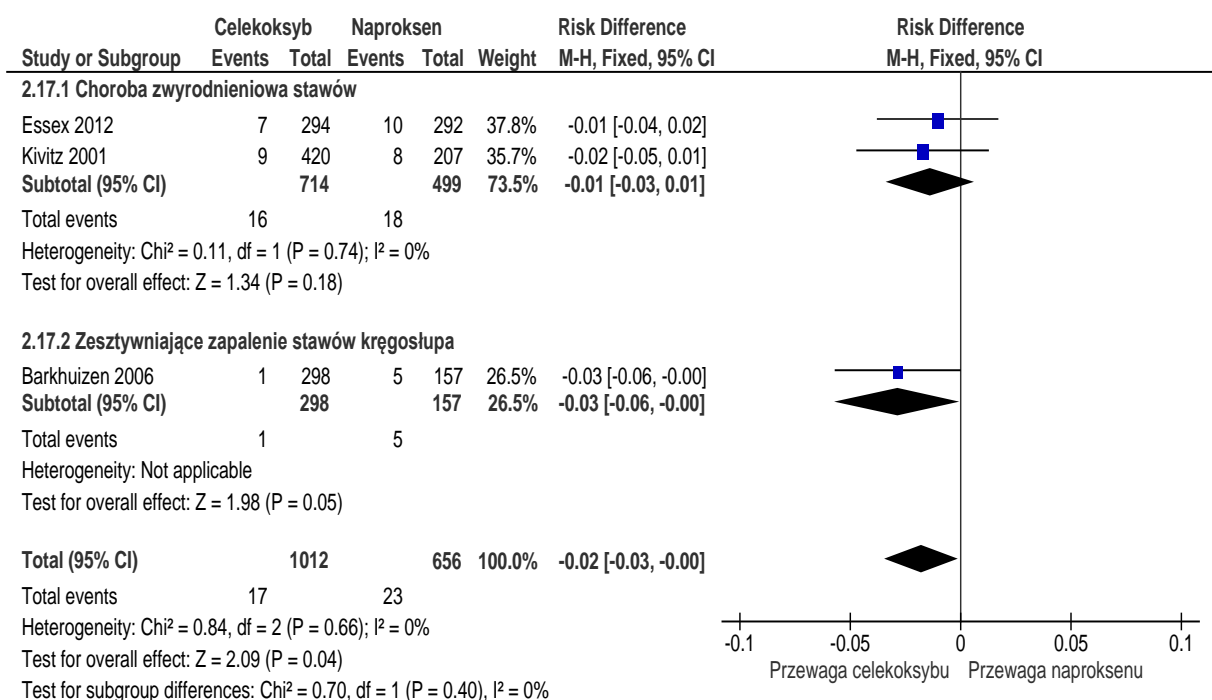
**Ryc. 40. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania refluksu żołądkowo-przelykowego. Miara wyniku: ryzyko względne.**



**Ryc. 41. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksytu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zapań. Miara wyniku: ryzyko względne.**



**Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksytu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zapań. Miara wyniku: różnica ryzyka.**



#### 4.2.7.3 Inne zdarzenie niepożądane

Analiza innych zdarzeń niepożądanych (Tab. 42) wykazała większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z naproksenem bólu stawów (RR=2,25; 95%CI: 1,11; 4,56; p=0,02; RD=0,03; 95%CI: 0,01; 0,05; p=0,01; Ryc. 44; Ryc. 45).

Jednocześnie nie wykazano różnicy między celekoksybem a naproksenem pod względem ryzyka wystąpienia:

- atopowego, alergicznego nieżytu nosa (p=0,55),
- bezsenności (p=0,34),
- bólu gardła (p=0,65),
- bólu głowy (p=0,20; Ryc. 43),
- bólu pleców (p=0,18),
- depresji (p=0,66; Ryc. 46),
- infekcji górnych dróg oddechowych (p=0,27; Ryc. 47),
- nadciśnienia tętniczego (p=0,67; Ryc. 48),
- obniżenia hematokrytu o co najmniej 5% (p=0,27),
- obrzęku obwodowego (p=0,86; Ryc. 49),
- senności (p=0,65),
- świądu (p=0,41),
- wysypki (p=0,22; Ryc. 50),
- zakażenie górnych dróg oddechowych (p=0,36),
- zapalenia nosogardła (p=0,81; Ryc. 51),
- zapalenia skóry (p=0,08),
- zapalenia zatok (p=0,77; I<sup>2</sup>=83%; Ryc. 52),
- zawrotów głowy (p=0,08; Ryc. 53),
- zmęczenia (p=0,27; Ryc. 54).

**Tab. 42. Porównanie bezpieczeństwa celekoksybu z naproksenem: częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych.**

Badanie	Celekoksyb			Naprosken			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Atopowy alergiczny nieżyt nosa</b>									
Bertin 2003	2	99	3,0	1	103	1,0	0,538	2,08 (0,19; 22,59) p=0,55	-
<b>Bezsenność</b>									
Petrella 2004	3	198	1,5	1	198	0,5	0,315	3,00 (0,31; 28,59) p=0,34	-

*Celekoksyb (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.  
Analiza kliniczna.*

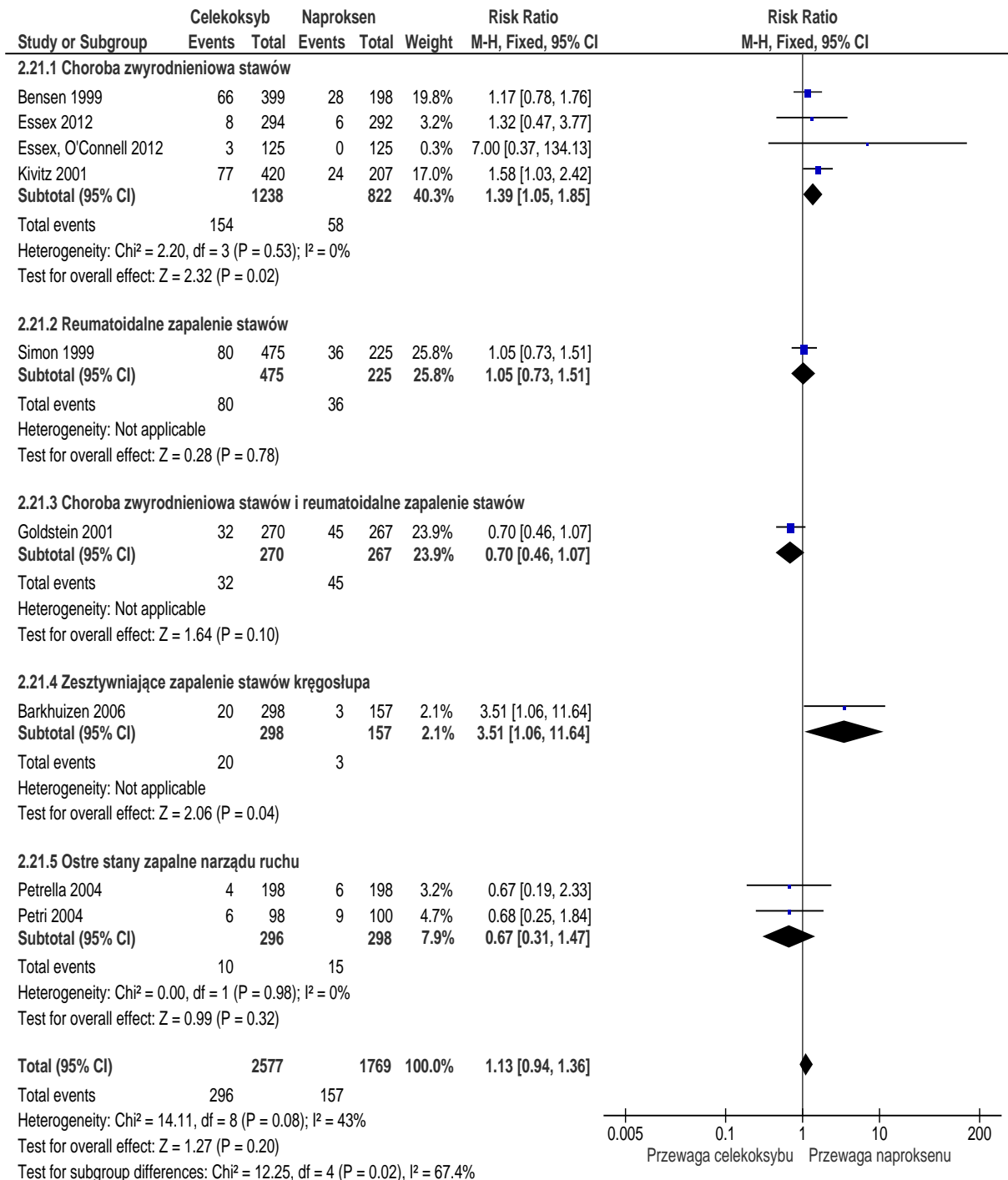
Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Ból gardła</b>									
Barkhuizen 2006	1	298	0,3	1	157	0,6	0,644	0,53 (0,03; 8,37) p=0,65	-
<b>Ból głowy</b>									
Bensen 1999	66	399	16,0	28	198	14	0,448	1,13 (0,94; 1,36) p=0,20 (Ryc. 43)	-
Essex 2012	8	294	2,7	6	292	2,1	0,597		
Essex, O'Connell 2012	3	125	2,4	0	125	0,0	0,081		
Kivitz 2001	77	420	18,3	24	207	11,6	0,031		
Simon 1999	80	475	16,8	36	225	16,0	0,78		
Goldstein 2001	32	270	12,0	45	267	17,0	0,098		
Barkhuizen 2006	20	298	6,7	3	157	1,9	0,026		
Petrella 2004	4	198	2,0	6	198	3,0	0,522		
Petri 2004	6	98	7,1	9	100	9,0	0,444		
<b>Ból pleców</b>									
Essex 2012	9	294	3,1	4	292	1,4	0,165	2,23 (0,70; 7,18) p=0,18	-
<b>Ból stawów</b>									
Essex 2012	18	294	6,1	10	292	3,4	0,126	2,25 (1,11; 4,56) p=0,02 (Ryc. 44)	0,03 (0,01; 0,05) p=0,01 (Ryc. 45)
Barkhuizen 2006	11	298	3,7	1	157	0,6	0,053		
<b>Depresja</b>									
Essex 2014	12	125	10,0	11	129	9,0	0,766	1,16 (0,59; 2,26) p=0,66 (Ryc. 46)	-
Essex, O'Connell 2012	5	125	4,0	4	125	3,2	0,734		
<b>Infekcja górnych dróg oddechowych</b>									
Bensen 1999	52	399	13,0	34	198	17,0	0,175	0,86 (0,65; 1,12) p=0,27 (Ryc. 47)	-
Simon 1999	45	475	9,5	24	227	11	0,647		
Goldstein 2001	16	270	6,0	13	267	5,0	0,588		
Barkhuizen 2006	6	298	2,0	5	157	3,2	0,439		
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>									
Bensen 1999	3	399	1,0	0	198	0,0	0,221	1,49 (0,24; 9,42) p=0,67 (Ryc. 48)	-
Simon 1999	1	475	0,2	1	235	<1	0,611		

Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Obniżony hematokryt o co najmniej 5% względem wartości wyjściowej</b>									
Bensen 1999	35	399	9,0	23	198	12,0	0,269	0,76 (0,46; 1,24) p=0,27	-
<b>Obrzęk obwodowy</b>									
Bensen 1999	12	399	3,0	4	198	2,0	0,482	0,96 (0,58; 1,56) p=0,86 (Ryc. 49)	-
Essex 2012	5	294	1,7	11	292	3,8	0,125		
Kivitz 2001	14	420	3,3	6	207	2,9	0,771		
Simon 1999	6	475	1,3	4	234	2,0	0,636		
Barkhuizen 2006	7	298	2,3	2	157	1,3	0,433		
<b>Senność</b>									
Petrella 2004	3	198	1,5	2	198	1	0,653	1,50 (0,25; 8,88) p=0,65	-
<b>Świąd</b>									
Kivitz 2001	5	420	1,2	1	207	0,5	0,392	2,46 (0,29; 20,96) p=0,41	-
<b>Wysypka</b>									
Bensen 1999	7	399	2,0	3	198	2,0	0,83	1,52 (0,78; 2,97) p=0,22 (Ryc. 50)	-
Essex 2012	6	294	2,0	4	292	1,4	0,531		
Kivitz 2001	11	420	2,6	4	207	1,9	0,597		
Petrella 2004	4	198	2,0	1	198	0,5	0,177		
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>									
Essex 2012	4	294	1,4	7	292	2,4	0,355	0,57 (0,17; 1,92) p=0,36	-
<b>Zapalenie nosogardła</b>									
Essex 2012	5	294	1,7	8	292	2,7	0,393	1,15 (0,37; 3,63) p=0,81 (Ryc. 51)	-
Barkhuizen 2006	19	298	6,4	5	157	3,2	0,148		
<b>Zapalenie skóry</b>									
Barkhuizen 2006	11	298	3,7	0	157	0,0	0,015	12,15 (0,72; 204,90) p=0,08	-
<b>Zapalenie zatok</b>									
Goldstein 2001	16	270	6,0	8	267	3,0	0,100	0,72 (0,08; 6,44) p=0,77; I <sup>2</sup> =83% (Ryc. 52)	-
Barkhuizen 2006	2	298	0,7	5	157	3,2	0,038		

*Celekoksyb (Aclera®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.  
Analiza kliniczna.*

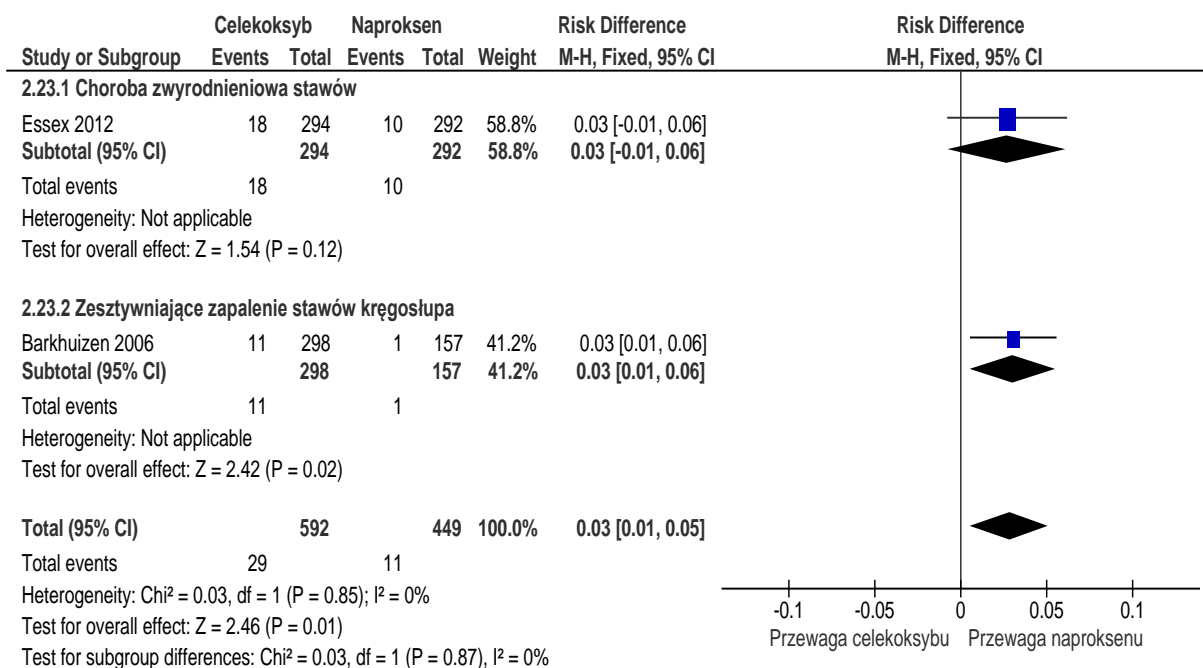
Badanie	Celekoksyb			Naproksen			p	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<b>Zawroty głowy</b>									
Essex, O'Connell 2012	3	125	2,4	0	125	0,0	0,081	3,18 (0,85; 11,84)	-
Kivitz 2001	10	420	2,4	2	207	1,0	0,224	p=0,08 (Ryc. 53)	-
<b>Zmęczenie</b>									
Barkhuizen 2006	6	298	2,0	5	157	3,2	0,439	0,58 (0,22; 1,52)	-
Petrella 2004	2	198	1,0	4	198	2,0	0,411	p=0,27 (Ryc. 54)	-

**Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania bólu głowy. Miara wyniku: ryzyko względne.**

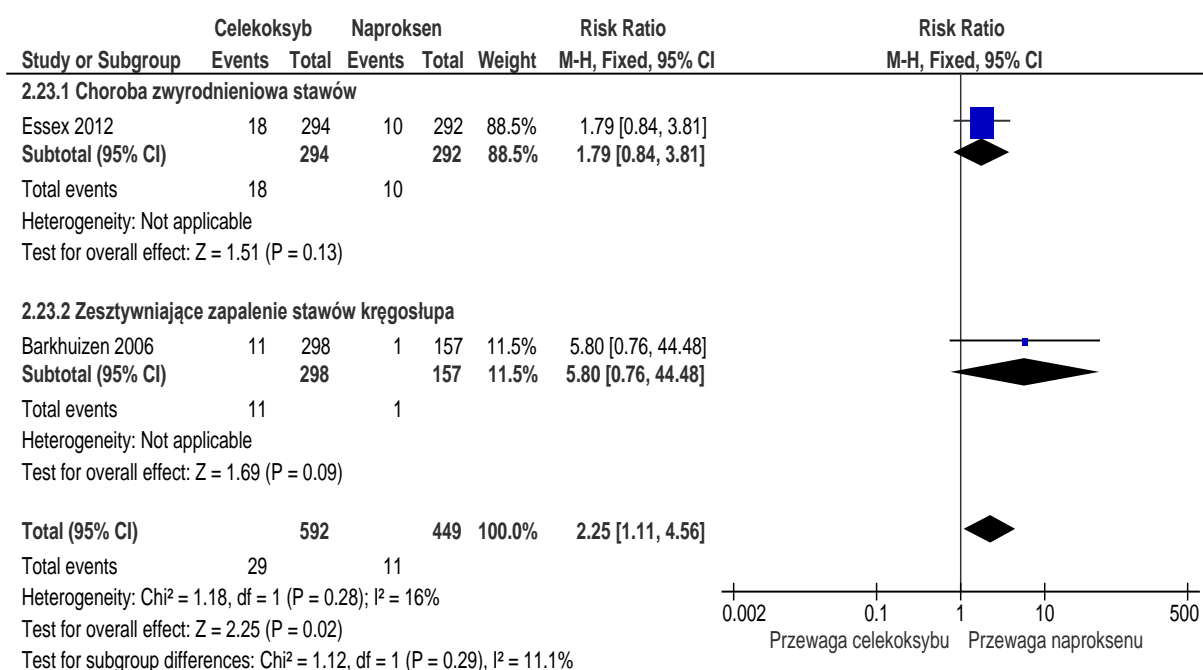




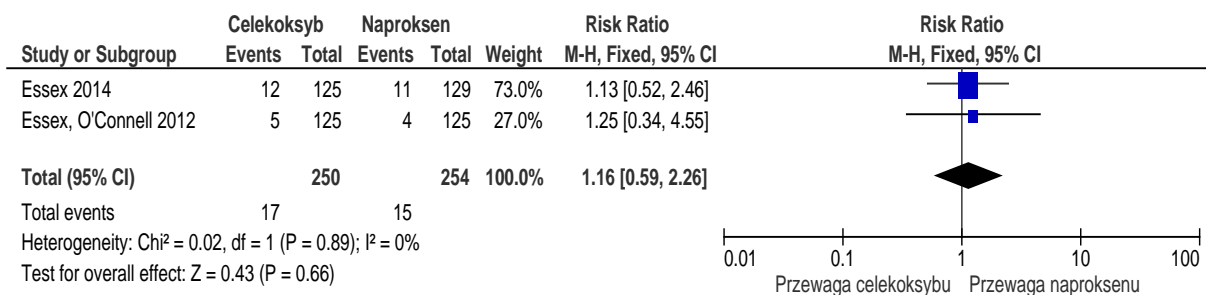
**Ryc. 44. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokselem: częstość występowania bólu stawów. Miara wyniku: ryzyko względne.**



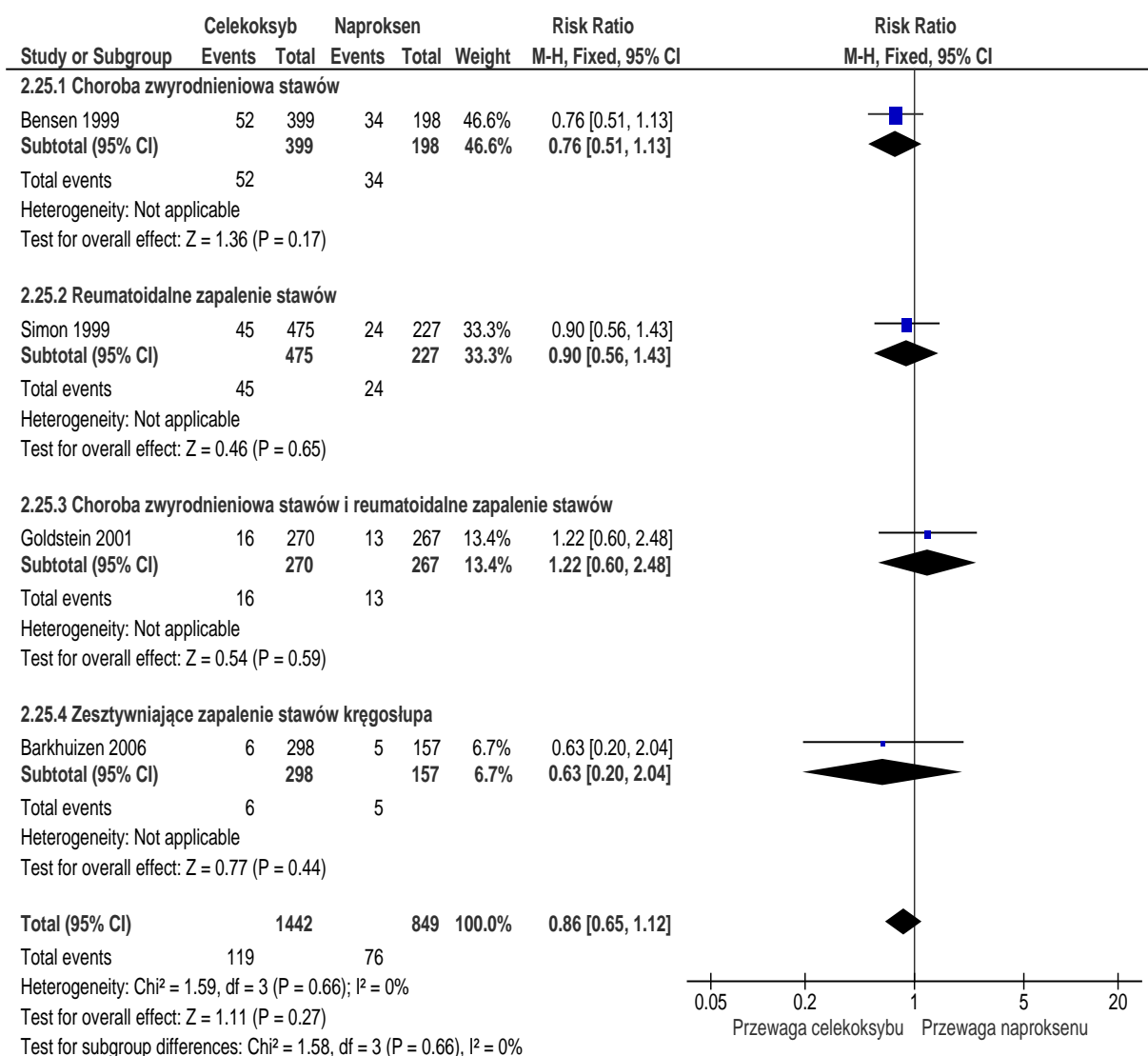
**Ryc. 45. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokselem: częstość występowania bólu stawów. Miara wyniku: różnica ryzyka.**



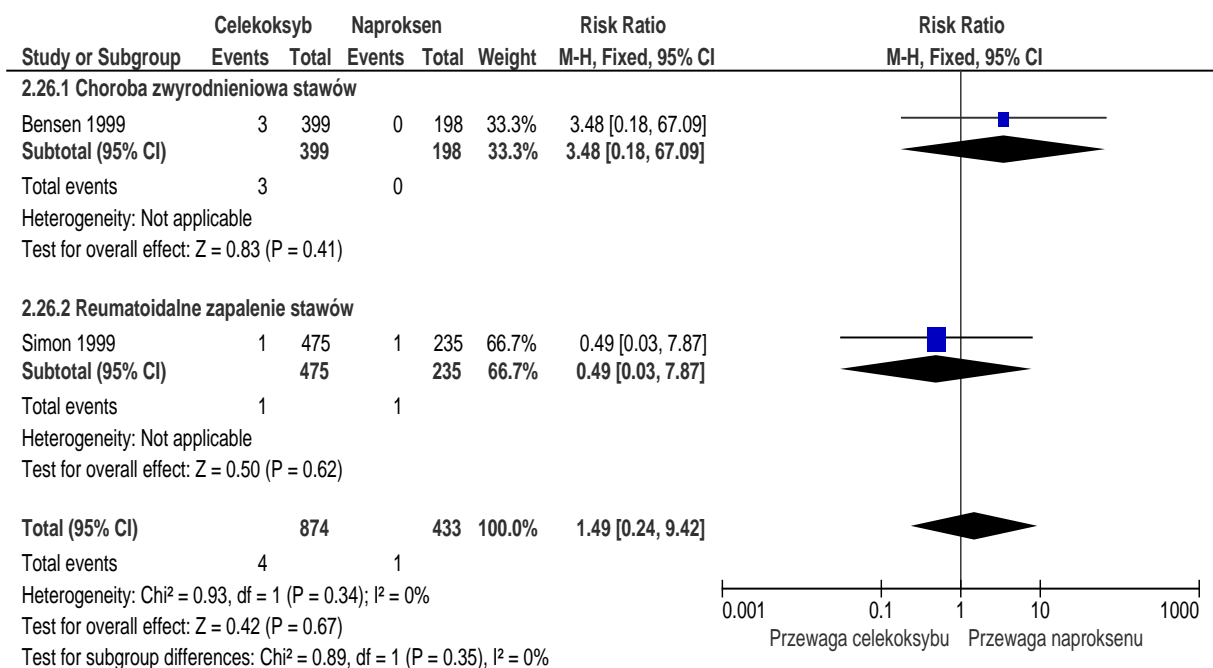
**Ryc. 46. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania depresji. Miara wyniku: ryzyko względne.**



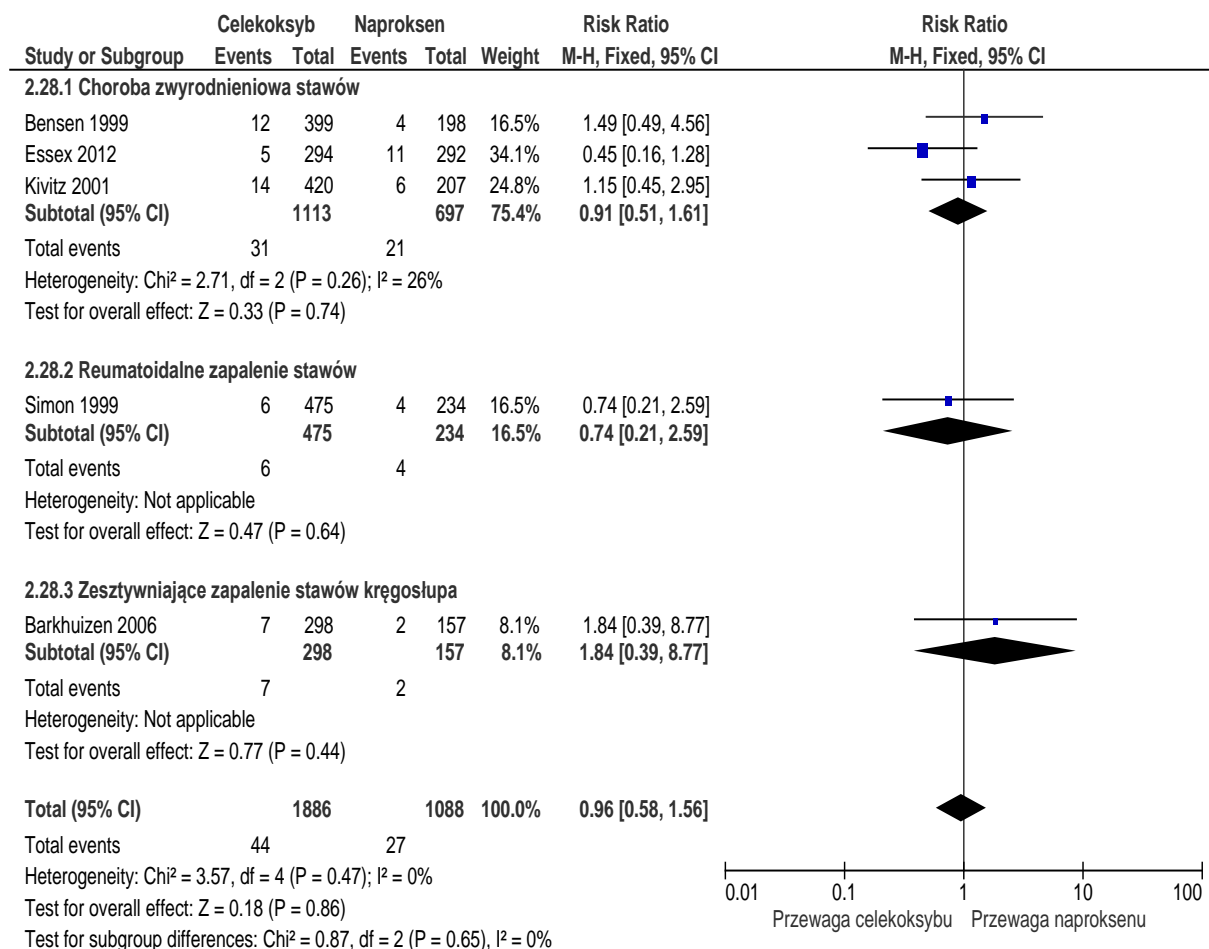
**Ryc. 47. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych. Miara wyniku: ryzyko względne.**



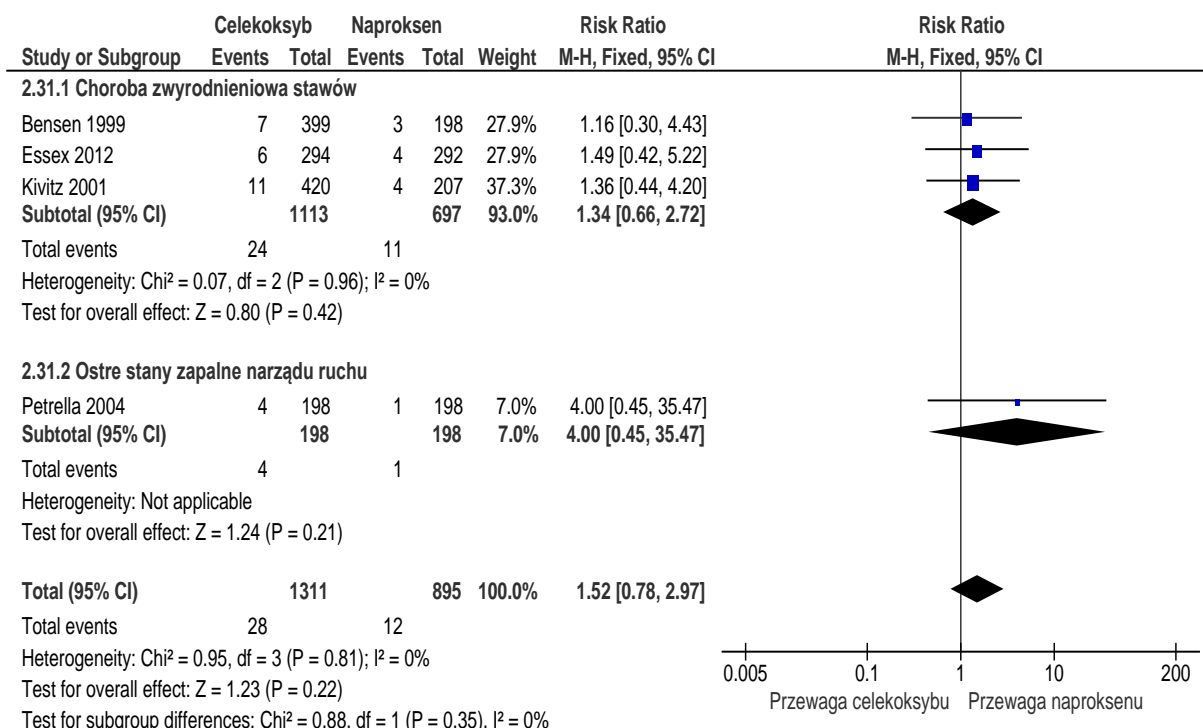
**Ryc. 48. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania nadciśnienia tętniczego. Miara wyniku: ryzyko względne.**



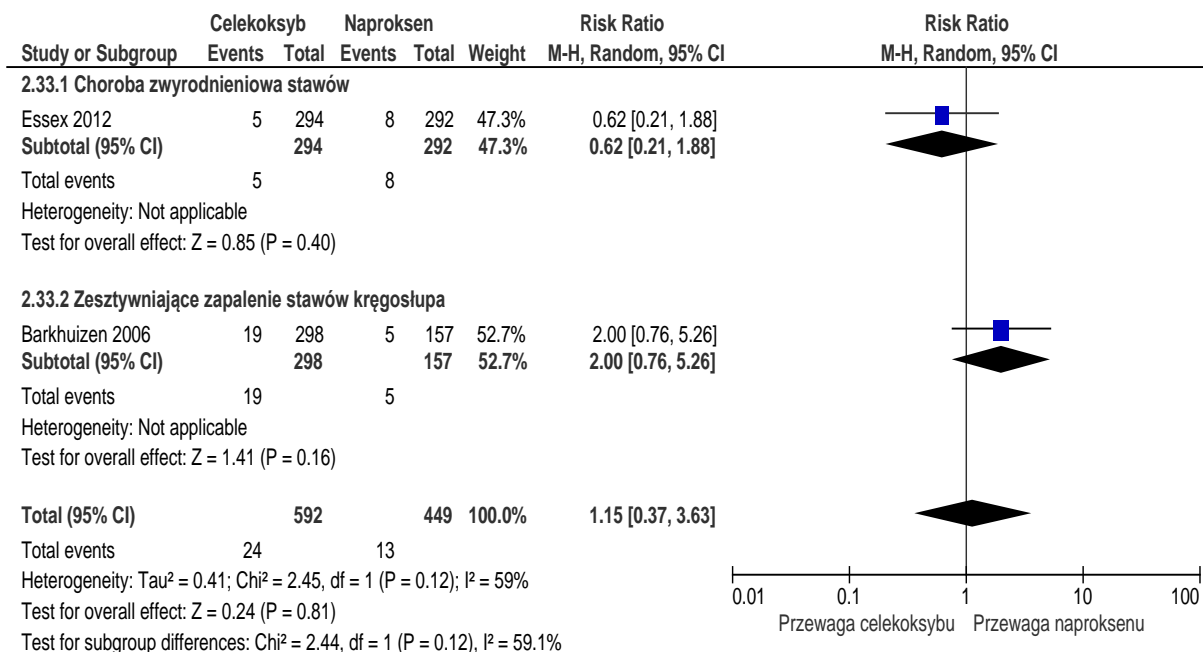
**Ryc. 49. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania obrzęku obwodowego. Miara wyniku: ryzyko względne.**



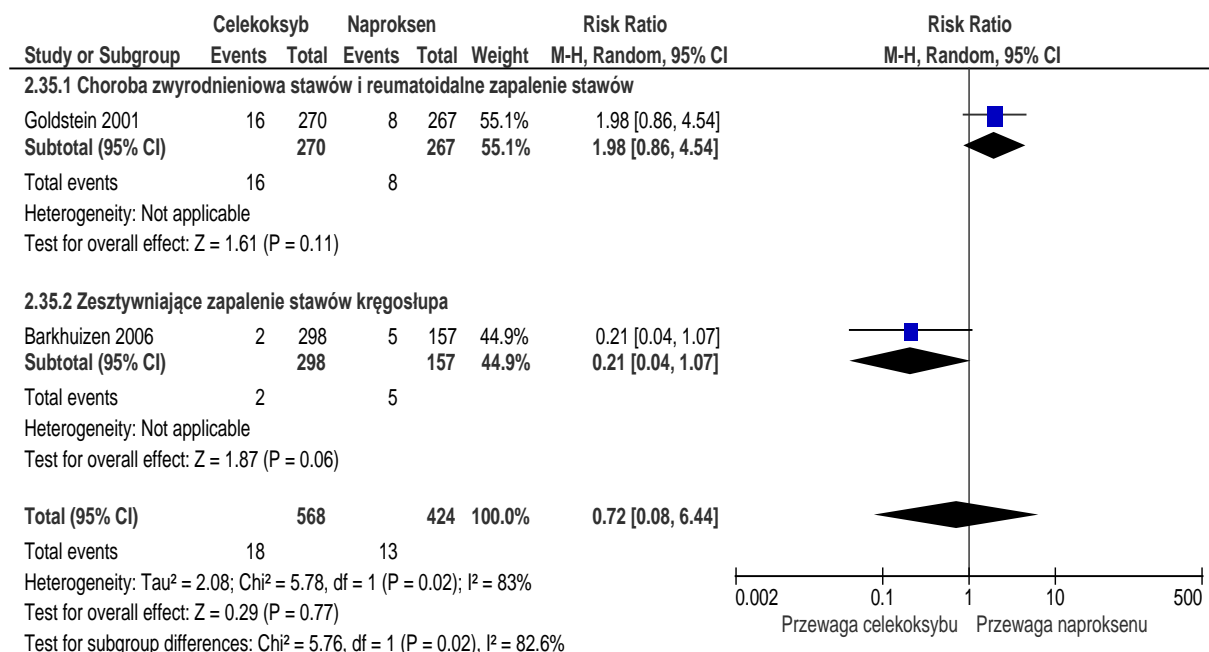
**Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokselem: częstość występowania wysypka. Miara wyniku: ryzyko względne.**



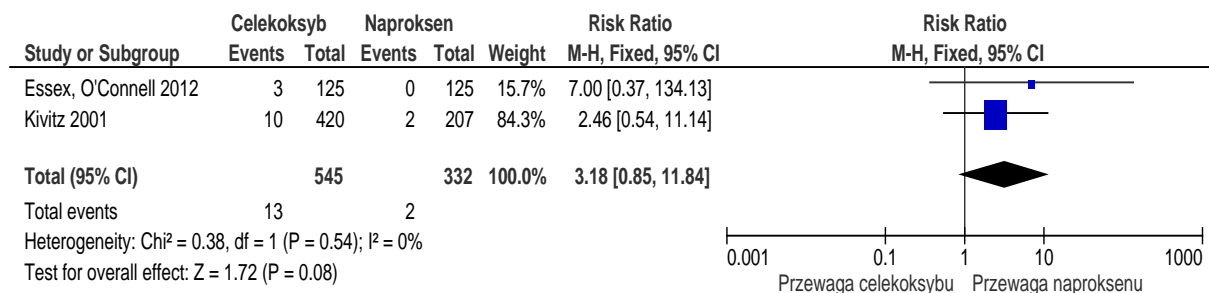
**Ryc. 51. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokselem: częstość występowania zapalenia nosogardła. Miara wyniku: ryzyko względne.**



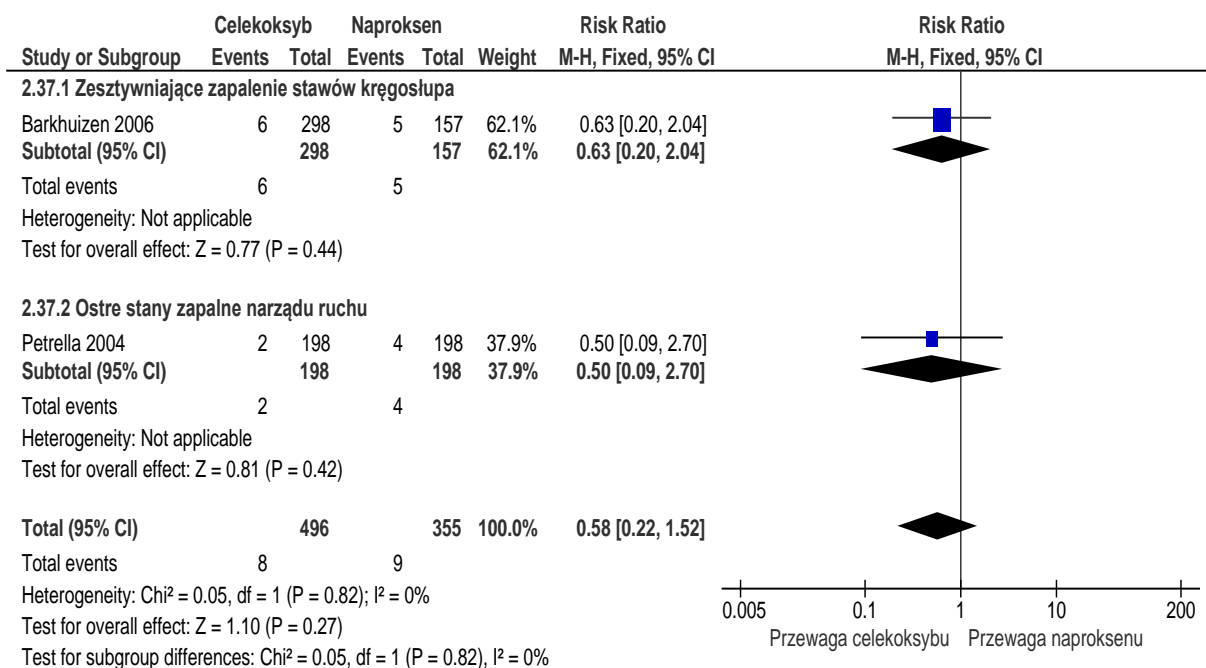
**Ryc. 52. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokselem: częstość występowania zapalenia zatok. Miara wyniku: ryzyko względne.**



**Ryc. 53. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naprokselem: częstość występowania zawrotów głowy. Miara wyniku: ryzyko względne.**



**Ryc. 54. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zmęczenia. Miara wyniku: ryzyko względne.**



## 5 OGRANICZENIA ANALIZY

Do analizy klinicznej włączono 12 badań RCT: 6 badań w ChZS, 1 badanie w RZS, 1 badanie dotyczące bezpieczeństwa celekoksybu i naproksenu w grupie chorych na ChZS lub RZS, 1 badanie w ZZSK i 3 badania dotyczące ostrych stanów zapalnych narządu ruchu. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem w RZS i ZZSK została przeprowadzona na podstawie pojedynczych badań, odpowiednio Simon 1999 i Barkhuizen 2006. Jednak ze względu na jakość badań (randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne) oraz na dużą populację w obu badaniach (badanie Simon 1999 – 1149 pacjentów, badania Barkhuizen 2006 – 611 pacjentów) nie stanowi to dużego ograniczenia analizy.

Włączone do analizy klinicznej badania różniły się czasem trwania terapii przeciwbólowej. W badaniach dotyczących ostrych stanów zapalnych narządu ruchu faza randomizowana trwała 1-2 tygodnie, natomiast w pozostałych badaniach od 6 do 26 tygodni. Różna długość terapii przeciwbólowej nie stanowi dużego ograniczenia analizy, ponieważ jak wiadomo skuteczność przeciwbólowa/przeciwzapalna NLPZ osiągana jest w ciągu 24 godzin od przyjęcia leku i utrzymuje się przez kolejne dni/tygodnie leczenia.

W 3 badaniach odnotowano znamienne różnice wyjściowe między grupami utworzonymi w wyniku randomizacji: Bertin 2003 – grupy różniły się istotnie poziomem odczuwanego bólu podczas uruchamiania stawu (skala VAS), Petri 2004 - grupy różniły się istotnie nasileniem bólu wg Modified Brief Pain Inventory – Short Form oraz Sowers 2005 – grupy różniły się znamienne nasileniem objawów wg WOMAC Osteoarthritis Index.



## 6 DYSKUSJA

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem w leczeniu objawów ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanów zapalnych narządu ruchu w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA, URPL). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych oraz przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria. Dodatkowo poszukiwano najnowszych (opublikowanych po 2010 r.) badań wtórnych prezentujących ocenę bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem w możliwie najszerszej populacji pacjentów (bez zawężania populacji do konkretnych jednostek chorobowych). Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

Do dnia 31.07.2014 r. zidentyfikowano 12 badań RCT (14 publikacji) spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu. Wśród odnalezionych badań 6 dotyczyło ChZS, 1 dotyczyło RZS, również 1 dotyczyło ZZSK, a 3 dotyczyły ostrych stanów zapalnych narządu ruchu. Ponadto odnaleziono 1 badanie, w którym oceniono bezpieczeństwo celekoksybu i naproksenu w grupie pacjentów z ChZS lub RZS. Łącznie w badaniach wzięło udział 6900 pacjentów, w tym 4087 chorych na ChZS, 1297 chorych na RZS, 611 chorych na ZZSK i 905 osób z ostrym stanem zapalnym narządu ruchu. W analizie uwzględniono wyłącznie grupy pacjentów przyjmujących zarejestrowane dawki celekoksybu i naproksenu. Faza randomizowana w badaniach dotyczących ChZS, RZS i ZZSK trwała od 6 do 26 tygodni, a w badaniach dotyczących ostrych stanów zapalnych narządu ruchu 1-2 tygodnie.

Wszystkie zakwalifikowane badania prowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Badania w skali Jadad uzyskały od 3 do 5 punktów. Obniżenie oceny w skali Jadad wynikało z braku opisu randomizacji i/lub zaślepienia. Średnia ocena w skali Jadad dla włączonych badań wyniosła 4,5, co świadczy o wysokiej jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)* Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez co najmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

---

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

### 6.2.1 Ocena skuteczności

#### 6.2.1.1 Choroba zwyrodnieniowa stawów

Skuteczność celekoksybu w porównaniu z naproksenem w leczeniu objawów ChZS oceniono na podstawie danych z 6 badań RCT (Bensen 1999, Essex 2012, Essex O'Connell 2012, Essex 2014, Kivitz 2001, Sowers 2005). Łącznie w badaniach wzięło udział 3698 osób.

Analiza dostępnych danych wykazała brak znamienych różnic między grupą leczonych celekoksybem i grupą leczonych naproksenem pod względem:

- poprawy/braku zmian/pogorszenia globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta;
- poprawy/braku zmian/pogorszenia globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza;
- szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie ocenionej WOMAC Osteoarthritis Index, zarówno biorąc pod uwagę wynik całkowity jak i poszczególne podskale: nasilenie bólu, sztywność stawów, funkcjonowanie fizyczne;
- zmiany nasilenia objawów ChZS ocenionych WOMAC Osteoarthritis Index, zarówno biorąc pod uwagę wynik całkowity jak i poszczególne podskale: nasilenie bólu, sztywność stawów, funkcjonowanie fizyczne;
- zmiany nasilenia objawów ChZS ocenionych Osteoarthritis Severity Index;
- szybkości ustępowania bólu w pierwszym tygodniu leczenia ocenionej kwestionariuszem APS;
- szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie w skali VAS oceniającej nasilenie bólu;
- zmiany nasilenia bólu w skali VAS;
- ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii.

#### 6.2.1.2 Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność celekoksybu w porównaniu z naproksenem w leczeniu objawów RZS oceniono na podstawie danych z badania Simon 1999 (N=1149).

Analiza danych z badania Simon 1999 wykazała statystycznie istotnie większą szansę uzyskania poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta podczas terapii celekoksybem w porównaniu z naproksenem (RR=1,39; 95%CI: 1,02; 1,90; p=0,04; RD=0,07; 95%CI: 0,01; 0,14; p=0,03). Ponadto wykazano przewagę terapii celekoksybem w zmniejszaniu liczby tkliwych/bolesnych stawów w porównaniu z terapią naproksenem (MD=-2,50; 95%CI: -4,64; -0,36; p=0,02).

Jednocześnie nie wykazano znamienych różnic między celekoksybem i naproksenem pod względem:

- szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie ocenionej ACR20;
- poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza;

- ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii;
- zmiany nasilenia bólu w skali VAS;
- zmniejszania liczby obrzękniętych stawów;
- skracania czasu trwania porannej sztywności;
- zmniejszania stężenia białka CRP;
- poprawy sprawności chorych ocenionej kwestionariuszem HAQ;
- poprawy ogólnego stanu zdrowia ocenionego kwestionariuszem SF-36, zarówno w 8 elementach kwestionariusza jak i w sumarycznych komponentach: fizycznej i psychicznej.

### **6.2.1.3 Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa**

Skuteczność celekoksybu w porównaniu z naproksenem w leczeniu objawów ZZSK oceniono na podstawie danych z badania Barkhuizen 2006 (N=611).

Analiza danych z badania Barkhuizen 2006 wykazała przewagę naproksenu w porównaniu z celekoksybem pod względem:

- szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie wg ASAS 20 Improvement Criteria (RR=0,79; 95%CI: 0,66; 0,95; p=0,01; RD=-0,12; 95%CI: -0,22; -0,03; p=0,01);
- zmniejszania nasilenia bólu w skali VAS (MD=6,39; 95%CI: 1,23; 11,55; p=0,02);
- zmniejszania nasilenia bólu odczuwanego w nocy w skali VAS (MD=7,12; p≤0,05);
- poprawy globalnej oceny aktywności choroby w ocenie pacjenta w skali VAS (MD=6,32; 95%CI: 0,74; 11,90; p=0,03),
- poprawy sprawności pacjentów wg kwestionariusza BASFI (MD=5,76; 95%CI: 1,77; 9,75; p<0,01).

Jednocześnie nie wykazano znamienych różnic między celekoksybem i naproksenem pod względem ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii.

Ze względu na sposób prezentowania danych w publikacji Barkhuizen 2006 nie można ocenić czy różnice między grupą leczonych celekoksybem i leczonych naproksenem w punktach końcowych: globalna ocena aktywności choroby w ocenie lekarza w skali VAS, aktywność choroby wg kwestionariusza BASDAI oraz stężenie białka CPR uzyskały istotność statystyczną.

### **6.2.1.4 Ostre stany zapalne narządu ruchu**

Skuteczność celekoksybu w porównaniu z naproksenem w leczeniu objawów ostrego stanu zapalnego narządu ruchu oceniono na podstawie danych z 3 badań: Bertin 2003, Petrella 2004 i Petri 2004.

Analiza dostępnych danych nie wykazała znamiennej różnicy między grupą leczonych celekoksybem a grupą leczonych naproksenem pod względem:

- poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta;

- poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza (całkowite lub częściowe wyzdrowienie);
- poprawy codziennego funkcjonowania wg pacjenta;
- ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii;
- poprawy wskaźnika niepełnosprawności wg ASES;
- zmniejszania nasilenia bólu podczas obciążania nogi ciężarem ciała wg skali VAS;
- zmniejszania nasilenie bólu podczas spoczynku wg skali VAS;
- zmniejszania nasilenie bólu podczas uruchamiania stawu wg skali VAS;
- zmniejszania nasilenie bólu odczuwanego w nocy wg skali VAS;
- poprawy funkcjonowania wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form;
- zmniejszania nasilenia bólu wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form;
- odsetka pacjentów oceniających terapię jako dobrą lub bardzo dobrą;
- odsetka pacjentów, u których w ocenie lekarza zastosowana terapia była dobra lub bardzo dobra;
- oceny zadowolenia z terapii wg pacjenta;
- oceny zadowolenia z terapii wg lekarza.

#### **6.2.1.5 Całkowita ocena skuteczności**

Całkowitą ocenę skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem przeprowadzono uwzględniając wszystkie analizowane wskazania i wszystkie zakwalifikowane badania. Przeprowadzono metaanalizę danych w zakresie istotnych punktów końcowych raportowanych w badaniach dotyczących co najmniej 2 z 4 ocenianych wskazań terapeutycznych.

Analiza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem we wszystkich analizowanych wskazaniach (ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanach zalanych narządu ruchu) nie wykazała statystycznie istotnych różnic między terapiami pod względem:

- poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta;
- braku zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta;
- pogorszenia globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta;
- poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza;
- zmniejszania nasilenia bólu w skali VAS;
- ryzyka przerwania leczenia z powodu braku skuteczności terapii.

#### **6.2.2 Ocena bezpieczeństwa**

Ocenę bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem przeprowadzono uwzględniając zdarzenia niepożądane raportowane we wszystkich 12 badaniach zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Analiza bezpieczeństwa wykazała mniejsze ryzyko wystąpienia podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z naproksenem:

- zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego łącznie (RR=0,83; 95%CI: 0,75; 0,91; p<0,001; RD=-0,06; 95%CI: -0,08; -0,03; p<0,001; metaanaliza 8 badań);
- wrzodów żołądka lub dwunastnicy (RR=0,21; 95%CI: 0,15; 0,29; p<0,001; RD=0,28; 95%CI: -0,33; -0,22; p<0,001; I<sup>2</sup>=76%; metaanaliza 2 badań);
- bólu brzucha (RR=0,66; 95%CI: 0,51; 0,86; p=0,002; RD= -0,02; 95%CI: -0,04; -0,01; p=0,003; metaanaliza 9 badań);
- bólu w nadbrzuszu (RR=0,57; 95%CI: 0,33; 1,00; p=0,05; RD=-0,03; 95%CI: -0,07; -0,00; p=0,04; metaanaliza 2 badań);
- nudności (RR=0,70; 95%CI: 0,51; 0,95, p=0,02; RD= -0,02; 95%CI: -0,04; -0,00; p=0,02; metaanaliza 7 badań);
- oddawania gazów (RR=0,63; 95%CI: 0,40; 0,99; p=0,04; RD=-0,02; 95%CI: -0,03; 0,00; p=0,05; Ryc. 38; Ryc. 39; metaanaliza 4 badań),
- zaparcie (RR=0,50; 95%CI: 0,27; 0,92; p=0,03; RD=-0,02; 95%CI: -0,03; -0,00; p=0,04; metaanaliza 3 badań).

Jednocześnie wykazano większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z naproksenem bólu stawów (RR=2,25; 95%CI: 1,11; 4,56; p=0,02; RD=0,03; 95%CI: 0,01; 0,05; p=0,01; metaanaliza 2 badań).

Pod względem innych raportowanych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie oraz przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych grupa celekoksybu i grupa naproksenu nie różniły się statystycznie istotnie.

## 6.3 Wyniki innych analiz

### 6.3.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku systematycznego przeszukiwania m.in. medycznych baz danych MEDLINE, Cochrane Library i EMBASE w dniu 31.07.2014 r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej: 3 przeglądy systematyczne badań RCT (CNT Collaboration 2013, Stam 2012, Trelle 2011), 1 przegląd systematyczny badań obserwacyjnych (McGettin 2011), 2 analizy kanadyjskiej Agencji HTA (CADTH 2013, CADTH 2011) oraz 1 analizę AHRQ.

Celem odnalezionych badań wtórnych było:

- CADTH 2013 – ocena bezpieczeństwa NLPZ stosowanych w leczeniu bólu (analiza wyników przeglądów systematycznych);
- CNT Collaboration 2013 – ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu krwionośnego oraz pokarmowego podczas stosowania NLPZ;
- Stam 2012 – porównania skuteczności etorykoksybu, lumirakoksybu, celekoksybu, nioselektywnych NLPZ i paracetamolu w leczeniu ChZS;

- CADTH 2011 – porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności klinicznej celekoksybu z nioselektywnymi NLPZ (analiza wyników przeglądów systematycznych);
- AHRQ 2011 – ocena korzyści i ryzyka wynikających ze stosowania NLPZ, acetaaminofenu, suplementów z chondroityną lub glukozaminą oraz środków do stosowania miejscowego w ChZS;
- Trelle 2011 – ocena bezpieczeństwa NLPZ pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych;
- McGettigan 2011 – ocena bezpieczeństwa NLPZ pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

W badaniu Stam 2012 wykazano, że celekoksyb w dawce 200 mg/dobę i 400 mg/dobę oraz naproksen w dawce 1 g/dobę w porównaniu z placebo wykazują podobną skuteczność zarówno pod względem łagodzenia bólu jak i usprawniania funkcjonowania pacjentów z ChZS. Pod względem poprawy globalnej oceny stanu zdrowia pacjentów z ChZS wykazano większą skuteczność celekoksybu niż naproksenu w porównaniu z placebo. W analizie AHRQ nie wykazano znamienych różnic między celekoksybem i nioselektywnymi NLPZ (w tym naprokselem) w łagodzeniu bólu związanego z ChZS.

Analiza CADTH z 2011 r., na podstawie odnalezionych badań wtórnych, wskazuje na podobną skuteczność celekoksybu i nioselektywnych NLPZ, w tym naproksenu, pod względem łagodzenia bólu związanego z ChZS, RZS i ZZSK oraz bólu tkanek miękkich.

W dwóch analizach bezpieczeństwa NLPZ: Trelle 2011 (przegląd systematyczny badań RCT) oraz McGettigan 2011 (przegląd systematyczny badań obserwacyjnych) nie wykazano znamiennej różnicy między celekoksybem a naprokselem pod względem ryzyka wystąpienia dużych incydentów sercowo-naczyniowych.

Najbardziej aktualna analiza bezpieczeństwa leków z grupy NLPZ została przeprowadzona przez CNT Collaboration w 2013 r. Analiza bezpieczeństwa inhibitorów COX-2 z naprokselem wykazała znamienne większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania inhibitorów COX-2:

- dużych incydentów naczyniowych ogółem (RR=1,49; 95%CI: 1,16; 1,92);
- zawału serca niezakończonego zgonem (RR= 2,02; 95%CI: 1,35; 3,02);
- złożonego punktu końcowego: zawał serca lub zgon z powodu choroby wieńcowej (RR=2,11; 95%CI: 1,44; 3,09).

Jednocześnie wykazano statystycznie istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia podczas stosowania inhibitorów COX-2 w porównaniu z naprokselem:

- zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego łącznie (RR=0,37; 95%CI: 0,28; 0,49); w tym:
  - krwawienia (RR= 0,34; 95%CI: 0,23; 0,49);
  - perforacji (RR=0,78; 95%CI: 0,17; 3,61);
  - niedrożności (RR=0,39; 95%CI: 0,25; 0,60).

Analitycy CADTH w 2013 roku dokonali oceny bezpieczeństwa NLPZ stosowanych w łagodzeniu bólu na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych. Wnioski dotyczące porównania bezpieczeństwa celekoksybu i naproksenu oparli na wynikach 3 badań wtórnych: CNT Collaboration 2013, Trelle 2011 i McGettigan 2011 (badania włączone do niniejszej analizy). W podsumowaniu analitycy CADTH napisali, że celekoksyb stosowany w łagodzeniu bólu ma podobne całkowite ryzyko wystąpienia dużych incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z nioselektywnymi NLPZ, chociaż wykazano statystycznie istotnie większe ryzyko sercowo-naczyniowe podczas terapii celekoksybem w porównaniu z naprokselem. Naproksen w porównaniu z innymi nioselektywnymi NLPZ ma najniższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego wykazano większe bezpieczeństwo celekoksybu w porównaniu nioselektywnymi NLPZ w krótkim okresie czasu. Poszczególne nioselektywne NLPZ mają podobne ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń ze strony układu pokarmowego.

### **6.3.2 Informacje na temat bezpieczeństwa selektywnych i nioselektywnych NLPZ pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA**

Preparaty z grupy NLPZ od kilku lat są przedmiotem analiz Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego (żołądek oraz jelita) oraz skórnych reakcji alergicznych.

W 2003 roku CHMP przeprowadził analizę bezpieczeństwa stosowania inhibitorów COX-2 dotyczącą ryzyka wystąpienia zdarzeń ze strony układu pokarmowego, incydentów sercowo-naczyniowych oraz ciężkich reakcji skórnych.<sup>27</sup> Analiza dostępnych danych nie wykazała znamiennej różnicy między grupą inhibitorów COX-2 a grupą tradycyjnych NLPZ pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń ze strony układu pokarmowego. Jednakże wykazano większe bezpieczeństwo celekoksybu w porównaniu z naprokselem pod względem zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego. CHMP nie wystawił jednoznacznej opinii dotyczącej ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych ze względu na sprzeczne wyniki analiz. Zaznaczył jednak, że w porównaniu z NLPZ blokującymi COX-1, inhibitory COX-2 w dawkach terapeutycznych nie mają efektu przeciwplatekowego oraz że może istnieć nieznacznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas terapii inhibitorami COX-2. Analiza częstości występowania skórnych reakcji alergicznych wykazała większe ryzyko wystąpienia wysypki podczas stosowania celekoksybu w porównaniu z diklofenakiem oraz prawdopodobnie większe ryzyko wystąpienia pokrzywki w porównaniu z innymi NLPZ. Ponadto zaznaczono, że zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej/obrzęku naczyniowego oraz poważnych skórnych działań niepożądanych podczas terapii celekoksybem. W związku z powyższym CHMP wnioskował o wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów zawierających celekoksyb.

W 2005 r. CHMP dokonał ponownej analizy bezpieczeństwa stosowania inhibitorów COX-2 pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ciężkich reakcji skórnych.<sup>28</sup> Na podstawie dostępnych danych stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, związane z inhibitorami COX-2 jako grupą leków. Ponadto uznano, że istnieje związek pomiędzy czasem trwania leczenia oraz przyjmowaną dawką a prawdopodobieństwem wystąpienia reakcji ze strony układu sercowo-naczyniowego. W oparciu o dane na temat występowania reakcji skórnych stwierdzono, że stosowanie celekoksybu wiąże się z bardzo rzadkim występowaniem ciężkich reakcji skórnych. W związku z powyższym CHMP wnioskował o wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktów zawierających celekoksyby dotyczących m.in.:

- zaleceń stosowania jak najmniejszej skutecznej dawki selektywnego inhibitora COX-2 przez możliwie najkrótszy okres, a także częstą ocenę konieczności stosowania środków uśmierzających ból;
- przeciwwskazań stosowania inhibitorów COX-2 w przypadku rozpoznania choroby niedokrwiennej serca i/lub choroby naczyń mózgowych oraz choroby naczyń obwodowych.

Jednocześnie CHMP wydał opinie, zgodnie z którą stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających celekoksyby pozostaje korzystny dla przyjętych wskazań do stosowania i należy utrzymać w mocy pozwolenie na dopuszczenie leku do obrotu na podstawie poprawionej charakterystyki produktu leczniczego.

W 2006 roku CHMP przeprowadził podobną analizę dla grupy nieselektywnych NLPZ; ustalono, że nie można wykluczyć ryzyka powikłań zakrzepowych, w szczególności w przypadku, kiedy leki te są stosowane w dużych dawkach przez długi okres czasu. Przyjęto, że poziom ryzyka może różnić się w zależności od leków, ale nie ma dowodów, które potwierdzałyby te różnice. Na podstawie przeprowadzonych analiz, zostały zaktualizowane informacje dla pacjentów, dla każdego leku w oparciu o dostępne dane.<sup>29,30</sup>

W październiku 2012 r. CHMP zakończył ponowną analizę bezpieczeństwa nieselektywnych NLPZ pod kątem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Część danych pochodziła z niezależnego projektu badawczego o nazwie „Bezpieczeństwo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych” (ang. *Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, SOS*) finansowanego w ramach Programu Ramowego Komisji Europejskiej. Zdaniem CHMP ostatnie wyniki badań nie różnią się od poprzednich. CHMP podsumował, że nieselektywne NLPZ, jako grupa leków, są związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych tętnic, które w niektórych przypadkach doprowadziły do zawału serca lub udaru mózgu, szczególnie gdy leki te były stosowane w dużych dawkach i przez dłuższy okres. Informacja w ChPL dla wszystkich NLPZ ostrzega o tym ryzyku i zaleca, aby NLPZ były stosowane w jak najmniejszej skutecznej dawce, przez możliwie najkrótszy okres konieczny do osiągnięcia złagodzenia objawów.<sup>29,31</sup> Dostępne dane wskazują, iż naproksen charakteryzuje się



niższym ryzykiem zakrzepów w tętnicach w porównaniu z inhibitorami COX-2 i innymi nioselektywnymi NLPZ, ale małego ryzyka związanego z tym lekiem nie można wykluczyć.

Aktualnie w odpowiedzi na prośbę FDA z 2005 r. dotyczącą dostarczenia dodatkowych dowodów opisujących ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych podczas stosowania celekoksybu prowadzone jest badanie kliniczne IV fazy „Prospective Randomized Evaluation Of Celecoxib Integrated Safety Vs Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION)”, dzięki któremu będzie można ocenić profil bezpieczeństwa celekoksybu na tle naproksenu i ibuprofenu.<sup>32</sup>

**Tab. 43. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA.**

Organizacja/lek	Podsumowanie informacji na temat bezpieczeństwa
Informacja Przewodniczącego Komisji Produktów Leczniczych Ludzkich dotycząca bezpieczeństwa selektywnych i nioselektywnych NLPZ, październik 2006 <sup>33</sup>	<p>Informacje na temat nioselektywnych NLPZ:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• nioselektywne NLPZ mogą być związane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem incydentów zakrzepowozatorowych (takich jak zawał serca lub udar mózgu), kiedy są stosowane w dużych dawkach i przez długi czas;</li><li>• naproksen wiąże się z mniejszym ryzykiem zakrzepowozatorowym w porównaniu z selektywnymi inhibitorami COX-2, dane epidemiologiczne nie wskazują na zwiększanie ryzyka zawału serca.</li></ul> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• należy stosować możliwe najniższe skuteczne dawki NLPZ i inhibitorów COX-2 przez najkrótszy czas konieczny do uzyskania kontroli objawów;</li><li>• u każdego pacjenta wybór leku z grupy NLPZ lub selektywnych inhibitorów COX-2 powinien być poprzedzony oceną ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych;</li><li>• jednoczesne stosowanie aspiryny (oraz innych leków przeciplatekcyjnych) znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego podczas stosowania NLPZ oraz poważnie zmniejsza bezpieczeństwo inhibitorów COX-2 w tym względzie.</li></ul>
Informacja FDA dotycząca leku Celebrex (celekoksyb), lipiec 2007 <sup>34</sup>	<p>W długoterminowych badaniach kontrolowanych placebo wykazano większe ryzyko wystąpienia ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych podczas stosowania celekoksybu. Na podstawie dostępnych danych, FDA stwierdziła, że zwiększone ryzyko ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych związane jest z całą grupą NLPZ (z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego). Informacja o zwiększonym ryzyku incydentów sercowo-naczyniowych oraz dobrze poznanym ryzyku ciężkich, potencjalnie zagrażających życiu, krwawień z przewodu pokarmowego zostanie umieszczona w ulotkach dla leków z grupy NLPZ w tym dla leku Celebrex (celekoksyb). Ponadto w ulotkach do leków ma zostać dodane przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów bezpośrednio po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych.</p>

Organizacja/lek	Podsumowanie informacji na temat bezpieczeństwa
<p>Informacja Przewodniczącego Komisji Bezpieczeństwa Leków MHRA dotycząca inhibitorów COX-2, luty 2005<sup>35</sup></p>	<p>Dowody wskazują, że selektywne inhibitory COX-2 zwiększają ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (np.: zawału serca, udaru mózgu) w porównaniu z placebo i niektórymi NLPZ, a ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem terapii. Dokładne oszacowanie tego ryzyka jest trudne, ale przyjmuje się że nie przekracza 1 zdarzenia zakrzepowo-zatorowego na 100 pacjentolat w porównaniu z brakiem leczenia.</p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u osób z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyń mózgowych należy zastosować leczenie alternatywne; inhibitory COX-2 są przeciwwskazane u osób z ciężką niewydolnością serca z II-IV klasą NYHA;</li> <li>• przed przepisaniem inhibitorów COX-2 należy rozważyć ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego, szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z czynnikami ryzyka chorób serca oraz przyjmujących niskie dawki aspiryny,</li> <li>• w przypadku zmiany leczenia z inhibitorów COX-2 na nie-selektywne NLPZ należy rozważyć wprowadzenie leków gastroprotekcyjnych.</li> </ul>
<p>Informacja firmy Pfizer dotycząca produktu Celebrex (celekoksyb), luty 2005<sup>36</sup></p>	<p>Dane na temat bezpieczeństwa wprowadzone do druków informacyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• celekoksyb jest PRZECIWWSKAZANY u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca i/lub chorobą naczyń mózgowych oraz u osób z zastoinową niewydolnością krążenia klasy II-IV wg NYHA;</li> <li>• pacjenci z istotnymi czynnikami ryzyka incydentów krążeniowych (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, palący) lub miażdżycą zarostową tętnic obwodowych mogą być leczeni celekoksybem jedynie po gruntownym rozważeniu celowości takiej terapii;</li> <li>• na podstawie nowych analiz kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem placebo zawał serca, niewydolność serca i pogorszenie kontroli leczenia ciśnienia tętniczego uznano za nieczęste (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), a udar niedokrwieny mózgu - za rzadkie (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>) powikłania leczenia</li> </ul>

## **7 WNIOSKI**

Celekoksyb jest selektywnym inhibitorem cyklooksygenazy-2 (COX-2) – izoenzymu biorącego udział w wytwarzaniu prostaglandyn odpowiedzialnych za rozwój objawów zapalenia, takich jak ból i obrzęk. W odróżnieniu od niego naproksen, należący do nieselektywnych NLPZ, hamuje oba izoenzymy cyklooksygenazy – COX-2 i COX-1, który jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu pokarmowego i krwionośnego.

Analiza dostępnych danych wykazała porównywalną skuteczność celekoksybu i naproksenu w zmniejszaniu dolegliwości u chorych na ChZS, RZS i u osób z ostrymi stanami zapalnymi narządu ruchu. Jedynie u chorych na ZZSK skuteczniejszy w łagodzeniu objawów choroby okazał się naproksen. Całkowita analiza skuteczności uwzględniająca wszystkie analizowane wskazania potwierdziła równą skuteczność celekoksybu i naproksenu pod względem globalnej poprawy stanu zdrowia pacjentów oraz zmniejszania nasilenia bólu.

Analiza bezpieczeństwa z badań RCT wykazała, że stosowanie celekoksybu w porównaniu z naprokselem wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia wrzodów żołądka lub dwunastnicy oraz innych zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego w tym m.in.: bólu brzucha, nudności.

W wyniku rozszerzonej analizy bezpieczeństwa odnaleziono doniesienia o stwierdzonym zwiększonym ryzyku wystąpienia ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych podczas terapii inhibitorami COX-2, w tym celekoksybem. Jednakże nieznacznie zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych tętnic, które w niektórych przypadkach mogą doprowadzić do zawału serca lub udaru mózgu, wykazano również dla nieselektywnych NLPZ, szczególnie gdy leki te były stosowane w dużych dawkach i przez dłuższy okres. Najbezpieczniejszy pod tym względem okazał się naproksen, choć małego ryzyka zakrzepów w tętnicach związanego z tym lekiem nie można wykluczyć.

## 8 ANEKS

### 8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności celekoksybu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 31.07.2014 r.

1.	"Celecoxib" [Supplementary Concept]	3228
2.	"Celecoxib" [tw]	4867
3.	4-(5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide [tw]	7
4.	SC 58635 [tw]	19
5.	SC-58635 [tw]	19
6.	Celebrex [tw]	210
7.	Pfizer brand of celecoxib [tw]	0
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4907
9.	"Naproxen"[Mesh]	3326
10.	"Naproxen" [tw]	5408
11.	Methoxypropiocin [tw]	1
12.	MNPA [tw]	35
13.	Anaprox [tw]	4
14.	Naprosin [tw]	3
15.	Naprosyn [tw]	64
16.	Proxen [tw]	5
17.	Synflex [tw]	3
18.	Aleve [tw]	11
19.	Naproxen Sodium [tw]	385
20.	Sodium, Naproxen [tw]	1
21.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	5450
22.	#8 AND #21	375
23.	randomized controlled trial [pt]	369596
24.	controlled clinical trial [pt]	87643
25.	"randomized" [tiab]	321335
26.	"placebo" [tiab]	159226
27.	drug therapy [sh]	1685098

*Celekoksyb (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.  
Analiza kliniczna.*

---

28.	"randomly" [tiab]	218111
29.	"trial" [tiab]	366553
30.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	2343286
31.	#22 AND #30	232

## 8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności celekoksybu w bazie EMBASE na dzień 31.07.2014 r.

1.	'Celecoxib'/syn	16424
2.	'Celecoxib'/exp	16403
3.	'4-(5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide'/exp	16110
4.	'SC 58635'/exp	16110
5.	'SC-58635'/exp	16110
6.	'Celebrex'/exp	16132
7.	'Pfizer brand of celecoxib'/exp	0
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	16424
9.	'Naproxen'/syn	23472
10.	'Naproxen'/exp	22313
11.	'Methoxypropioicin'/exp	21632
12.	'MNPA'/exp	52
13.	'Anaprox'/exp	21632
14.	'Naprosin'/exp	9
15.	'Naprosyn'/exp	21636
16.	'Proxen'/exp	21632
17.	'Synflex'/exp	21632
18.	'Aleve'/exp	21647
19.	'Naproxen Sodium'/exp	21685
20.	'Sodium, Naproxen'/exp	21633
21.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	23524
22.	#8 AND #21	3536
23.	'randomized controlled trial'/syn	414383
24.	'controlled clinical trial'/syn	471255
25.	randomized:ab,ti	420212
26.	placebo:ab,ti	203732
27.	randomly:ab,ti	267227
28.	trial:ab,ti	480540
29.	groups:ab,ti	1764287

*Celekoksyb (Aclexa®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.  
Analiza kliniczna.*

---

30.	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	2624768
31.	#22 AND #30	878
32.	#31 AND [embase]/lim AND [humans]/lim	827
33.	#32 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it)	757

### 8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności celekoksybu w bazie Cochrane na dzień 31.07.2014 r.

1.	(Celecoxib):ti,ab,kw	748
2.	(4-(5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide):ti,ab,kw	0
3.	(SC 58635):ti,ab,kw	4
4.	(SC-58635):ti,ab,kw	4
5.	(Celebrex):ti,ab,kw	23
6.	(Pfizer brand of celecoxib):ti,ab,kw	0
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	758
8.	MeSH descriptor: [Naproxen] explode all trees	829
9.	(Naproxen):ti,ab,kw	1493
10.	(Methoxypropiocin):ti,ab,kw	0
11.	(MNPA):ti,ab,kw	0
12.	(Anaprox):ti,ab,kw	6
13.	(Naprosin):ti,ab,kw	0
14.	(Naprosyn):ti,ab,kw	33
15.	(Proxen):ti,ab,kw	5
16.	(Synflex):ti,ab,kw	2
17.	(Aleve):ti,ab,kw	4
18.	(Naproxen Sodium):ti,ab,kw	347
19.	(Sodium, Naproxen):ti,ab,kw	347
20.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1499
21.	#7 AND #20	99
22.	#22 in Cochrane Reviews	8
23.	#22 in Other Reviews	1
24.	#22 in Clinical Trials	86
25.	#22 in Methods Studies	1
26.	#22 in Technology Assessments	0
27.	#22 in Economic Evaluations	3



## 8.4 Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
Barkhuizen 2006	Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. <i>Journal of rheumatology</i> 2006;33:1805-1812.	IIA
Bensen 1999	Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Geis GS. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. <i>Mayo Clinic proceedings</i> 1999;74:1095-1105. <i>Wyniki badania uzupełnione na podstawie publikacji:</i> Zhao SZ, McMillen JI, Markenson JA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, Yu SS: Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. <i>Pharmacotherapy</i> 1999;19:1269-1278.	IIA
Bertin 2003	Bertin P, Béhier JM, Noël E, Leroux JL. Celecoxib is as efficacious as naproxen in the management of acute shoulder pain. <i>Journal of international medical research</i> 2003;31:102-112.	IIA
Essex 2012	Essex MN, Bhadra P, Sands GH. Efficacy and tolerability of celecoxib versus naproxen in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, double-dummy trial. <i>Journal of international medical research</i> 2012;40:1357-1370.	IIA
Essex 2014	Essex MN, Behar R, O'Connell MA, Brown PB: Efficacy and tolerability of celecoxib and naproxen versus placebo in Hispanic patients with knee osteoarthritis. <i>International journal of general medicine</i> 2014;7:227-235.	IIA
Essex, O'Connell 2012	Essex MN, O'Connell M, Bhadra BP: Response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in African Americans with osteoarthritis of the knee. <i>Journal of international medical research</i> 2012;40:2251-2266.	IIA
Goldstein 2001	Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, Geis GS: Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. <i>American journal of gastroenterology</i> 2001;96:1019-1027.	IIA
Kivitz 2001	Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, Hubbard RC, Verburg KM, Lefkowitz JB, Geis GS: Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. <i>J Int Med Res</i> 2001;29:467-479.	IIA
Petrella 2004	Petrella R, Ekman EF, Schuller R, Fort JG: Efficacy of celecoxib, a COX-2-specific inhibitor, and naproxen in the management of acute ankle sprain: results of a double-blind, randomized controlled trial. <i>Clinical journal of sport medicine</i> 2004;14:225-231.	IIA

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
Petri 2004	Petri M, Hufman SL, Waser G, Cui H, Snabes MC, Verburg KM: Celecoxib effectively treats patients with acute shoulder tendinitis/bursitis. Journal of rheumatology 2004;31:1614-1620.	IIA
Simon 1999	Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Yu SS, Zhao WW, Geis GS: Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. JAMA 1999;282:1921-1928. Wyniki badania uzupełnione na podstawie publikacji: Zhao SZ, Fiechtner JI, Tindall EA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, Yu SS. Evaluation of health-related quality of life of rheumatoid arthritis patients treated with celecoxib. Arthritis Care Res. 2000, 13(2): 112-21.	IIA
Sowers 2005	Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, Kivitz A, Ingen H, Brabant T, Fort JG: The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. Archives of internal medicine 2005;165:161-168.	IIA
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 3		

## 8.5 Zestawienie badań wtórnych zakwalifikowanych do przeglądu

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania
CADTH, sierpień 2013	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rapid Response Report: summary with critical appraisal. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Pain: A Review of Safety. 2013	analiza HTA
CNT Collaboration 2013	Coxib and Traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013;382(9894):769-779	IA*
Stam 2012	Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. Open Rheumatol J. 2012;6:6-20.	IA*
CADTH, grudzień 2011	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rapid Response Report: summary with critical appraisal. Celecoxib versus non-COX-2 Selective Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, and Cost Effectiveness. December 2011.	analiza HTA
AHRQ 2011	Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative Effectiveness and Safety of Anal-gesics for Osteoarthritis—An Update to the 2006 Report. <a href="http://effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&amp;productID=951">http://effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&amp;productID=951</a>	analiza HTA
Trelle 2011	Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ. 2011;11;342:c7086.	IA*
McGettigan 2011	McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. PLoS Med. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098.	IIIA*
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 3		

## 8.6 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych i wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Powód odrzucenia
<b>Badania pierwotne</b>	
Cardenas-Estrada 2009 <sup>37</sup>	brak oddzielnych wyników dla grupy pacjentów przyjmujących naproksen
Ferraz-Amaro 2009 <sup>38</sup>	badanie obserwacyjne
Lanas 2010 <sup>39</sup>	badanie obserwacyjne
Singh 2006 <sup>40</sup>	brak wyników dla porównania celekoksybu z naproksenem; wyniki przedstawione dla NLPZ łącznie (naproksen i diklofenak)
Ta 2004 <sup>41</sup>	nieadekwatna populacja (pacjenci z bólem stawów skroniowo-żuchwowych spowodowanych wcześniejszym chwilowym przemieszczeniem krążka stawowego)
Cryer 2013 <sup>42</sup>	pacjenci przydzieleni zgodnie z kodem randomizacji do grupy komparatora otrzymywali NLPZ zgodnie z praktyką lekarską, a nie z wcześniej ustalonym przydziałem; wyniki dla grupy komparatora przedstawione łącznie, bez podziału na poszczególne leki
<b>Badania wtórne</b>	
Essex 2013 <sup>43</sup>	metaanaliza przeprowadzona na podstawie danych o bezpieczeństwie celekoksybu z rejestru badań klinicznych firmy Pfizer; brak informacji o bezpieczeństwie naproksenu w tych badaniach
Moore 2013 <sup>44</sup>	brak oddzielnych danych dla grupy pacjentów przyjmujących naproksen
Varas-Lorenzo 2013 <sup>45</sup>	wyszukiwanie badań przeprowadzono tylko w jednej bazie – Medline (PubMed)
Castellsague 2012 <sup>46</sup>	wyszukiwanie badań przeprowadzono tylko w jednej bazie – Medline
CADTH, wrzesień 2011 <sup>47</sup>	dokument został zaktualizowany, a aktualną wersję raportu (CADTH, grudzień 2011) włączono do analizy klinicznej
Varas-Lorenzo 2011 <sup>48</sup>	wyszukiwanie badań przeprowadzono tylko w jednej bazie – Medline
Salvo 2011 <sup>49</sup>	brak danych umożliwiających porównanie bezpieczeństwa celekoksybu i naproksenu
Stefansdottir 2011 <sup>50</sup>	celem przeglądu było porównanie dawek NLPZ stosowanych w badaniach klinicznych; brak informacji o skuteczności i bezpieczeństwie celekoksybu w porównaniu z naproksenem
Massó Gonzaález 2010 <sup>51</sup>	wyszukiwanie badań przeprowadzono tylko w jednej bazie – Medline
CADTH, czerwiec 2009 <sup>52</sup>	przegląd nie dotyczył porównania celekoksybu z innymi lekami

### 8.7 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania	Uwagi

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad						

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Interwencja (N)	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia±SD, (zakres), lata	Czas trwania choroby, średnia±SD, lata	Globalna ocena aktywności choroby wg pacjenta, n (%)			Globalna ocena aktywności choroby wg lekarza, n (%)			Wskaźnik WOMAC, średnia±SD, (zakres)	Osteoarthritis Severity Index, średnia±SD	Nasilenie bólu w skali VAS, średnia±SD
					zadowalający	zły	bardzo zły	zadowalający	zły	bardzo zły			

Badanie	Interwencja (N)	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (zakres), lata	Czas trwania choroby, średnia±SD, lata	Globalna ocena aktywności choroby wg pacjenta, n (%)			Globalna ocena aktywności choroby wg lekarza, n (%)			Nasilenie bólu w skali VAS, średnia±SD	Kwestionariusz stanu zdrowia HAQ, średnia±SD	Czas trwania porannej sztywności stawów, min
					zadowalający	zły	bardzo zły	zadowalający	zły	bardzo zły			

Badanie	Interwencja (N)	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia (zakres), lata	ChZS		RZS		Historia medyczna		Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał <i>H. pylori</i> , n (%)
				N (%)	Czas trwania choroby, średnia±SD, lata	N (%)	Czas trwania choroby, średnia±SD, lata	Krwawienia z przewodu pokarmowego, n (%)	Wrzody żołądka lub dwunastnicy, n (%)	

Badanie	Interwencja (N)	Płeć męska, n (%)	Wiek, średnia±SD (zakres), lata	Czas trwania epizodu, średnia±SD, dni/godz.	Nasilenie bólu w skali VAS, średnia±SD	Maksymalne nasilenie bólu w spoczynku w skali VAS, średnia±SD	Maksymalne nasilenie bólu podczas ruchu w skali VAS, średnia±SD	Maksymalne nasilenie bólu w nocy w skali VAS, średnia±SD

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy kategoriyczny	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	śr.	SD	N	Interwencja 2	śr.	SD	N	p	Istotność statystyczna

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna



## **8.8 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.**

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie Jadad 1996.<sup>53</sup>

## 8.9 Kwestionariusz Osteoarthritis Severity Index

Sections for index:

(1) pain or discomfort

(2) maximum distance walked

(3) activities of daily living

### I Pain or Discomfort

Parameter	Finding	Points
pain or discomfort during nocturnal bedrest	none	0
	only on movement or in certain positions	1
	without movement	2
duration of morning stiffness or pain after getting up	none	0
	< 15 minutes	1
	>= 15 minutes	2
remaining standing for 30 minutes increases pain	no	0
	yes	1
pain on walking	none	0
	only after walking some distance	1
	early after starting	2
pain or discomfort in sitting position for 2 hours	no	0
	yes	1

## II. Maximum Distance Walked

Parameter	Finding	Points
maximum distance walked	unlimited	0
	> 1 kilometer but limited	1
	about 1 kilometer (about 15 minutes)	2
	about 500 - 900 meters (about 8-15 minutes)	3
	from 300 - 500 meters	4
	from 100 - 300 meters	5
	< 100 meters	6
walking aids required	none	0
	1 walking stick or crutch	1
	2 walking sticks or crutches	2

## III. Activities of Daily Living

Parameter	Finding	Points
Can you put on socks by bending forward?	easily	0
	with mild difficulty	0.5
	with moderate difficulty	1.0
	with marked difficulty	1.5
	impossible	2.0
Can you pick up an object from the floor?	easily	0
	with mild difficulty	0.5
	with moderate difficulty	1.0
	with marked difficulty	1.5
	impossible	2.0
Can you go up and down a standard flight of stairs?	easily	0
	with mild difficulty	0.5
	with moderate difficulty	1.0
	with marked difficulty	1.5
	impossible	2.0
Can you get into and out of a car?	easily	0

	with mild difficulty	0.5
	with moderate difficulty	1.0
	with marked difficulty	1.5
	impossible	2.0

index of severity =

= SUM(points for all parameters)

Interpretation:

- minimum points for each section: 0
- maximum points for each section: 8
- minimum index score: 0
- maximum index score: 24

Index Score	Handicap
0	none
1 - 4	mild
5 - 7	moderate
8 - 10	severe
11 - 13	very severe
>= 14	extremely severe

## 8.10 Kwestionariusz Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Instructions: Please rate the activities in each category according to the following scale of difficulty: 0 = None, 1 = Slight, 2 = Moderate, 3 = Very, 4 = Extremely

Circle **one number** for each activity

Pain	1. Walking	0	1	2	3	4
	2. Stair Climbing	0	1	2	3	4
	3. Nocturnal	0	1	2	3	4
	4. Rest	0	1	2	3	4
	5. Weight bearing	0	1	2	3	4
Stiffness	1. Morning stiffness	0	1	2	3	4
	2. Stiffness occurring later in the day	0	1	2	3	4
Physical Function	1. Descending stairs	0	1	2	3	4
	2. Ascending stairs	0	1	2	3	4
	3. Rising from sitting	0	1	2	3	4
	4. Standing	0	1	2	3	4
	5. Bending to floor	0	1	2	3	4
	6. Walking on flat surface	0	1	2	3	4
	7. Getting in / out of car	0	1	2	3	4
	8. Going shopping	0	1	2	3	4
	9. Putting on socks	0	1	2	3	4
	10. Lying in bed	0	1	2	3	4
	11. Taking off socks	0	1	2	3	4
	12. Rising from bed	0	1	2	3	4
	13. Getting in/out of bath	0	1	2	3	4
	14. Sitting	0	1	2	3	4
	15. Getting on/off toilet	0	1	2	3	4
	16. Heavy domestic duties	0	1	2	3	4
	17. Light domestic duties	0	1	2	3	4

Total Score: \_\_\_\_\_ / 96 = \_\_\_\_\_ %

Comments / Interpretation (to be completed by therapist only):

## 8.11 Kwestionariusz Stanu Zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire, HAQ*)

Imię i Nazwisko	Data
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Poniższy kwestionariusz pozwoli dowiedzieć się, jak choroba wpływa na Pani/Pana możliwości funkcjonowania w życiu codziennym. Dodatkowe uwagi proszę zapisać na odwrocie strony.

### UBIERANIE SIĘ I DBANIE O WYGLĄD

Czy był(a) Pan/Pani w stanie:	Bez żadnej trudności	Z pewną trudnością	Z dużą trudnością	Niezdolny do zrobienia
ubrać się samodzielnie, łącznie z zawiązaniem sznurowadeł i zapięciem guzików?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
umyć samodzielnie włosy?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

### WSTAWANIE

Czy był(a) Pan/Pani w stanie:	Bez żadnej trudności	Z pewną trudnością	Z dużą trudnością	Niezdolny do zrobienia
wstać z krzesła bez poręczy?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
położyć się do łóżka i wstać?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

### JEDZENIE

Czy był(a) Pan/Pani w stanie:	Bez żadnej trudności	Z pewną trudnością	Z dużą trudnością	Niezdolny do zrobienia
pokroić mięso na talerzu?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
podnieść pełną szklankę do ust?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
otworzyć nowy karton mleka?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

### CHODZENIE

Czy był(a) Pan/Pani w stanie:	Bez żadnej trudności	Z pewną trudnością	Z dużą trudnością	Niezdolny do zrobienia
chodzić po płaskim terenie na zewnątrz?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
wejść po pięciu schodach?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**PROSZĘ ZAZNACZYĆ TE PRZYRZĄDY LUB POMOCE, KTÓRYCH ZWYKLE UŻYWA PAN/PANI PRZY WYKONYWANIU POWYŻSZYCH CZYNNOŚCI:**

<input type="checkbox"/> laska	<input type="checkbox"/> kule
<input type="checkbox"/> przyrządy używane do ubierania się (np. haczyk do zapinania guzików, inne)	<input type="checkbox"/> specjalne krzesło
<input type="checkbox"/> chodzik	<input type="checkbox"/> wózek inwalidzki
<input type="checkbox"/> specjalnie przystosowane przybory do gotowania lub jedzenia	inne (wymień): _____

**PROSZĘ ZAZNACZYĆ TE CZYNNOŚCI, PRZY WYKONYWANIU KTÓRYCH ZWYKLE POTRZEBUJE PAN/PANI CZYJEJŚ POMOCY:**

<input type="checkbox"/> ubieranie się i dbanie o wygląd	<input type="checkbox"/> jedzenie
<input type="checkbox"/> wstawanie	<input type="checkbox"/> chodzenie

**PROSZĘ ZAZNACZYĆ ODPOWIEDŹ, KTÓRA NAJLEPIEJ OPISUJE PANA/PANI MOŻLIWOŚCI FUNKCJONOWANIA W ŻYCIU CODZIENNYM W CIĄGU MINIONEGO TYGODNIA.**

**HIGIENA**

Czy był(a) Pan/Pani w stanie:	Bez żadnej trudności	Z pewną trudnością	Z dużą trudnością	Niezdolny do zrobienia
umyć się i wytrześć?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
wykąpać się w wannie?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
usiąść na sedesie i wstać?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**SIĘGANIE**

Czy był(a) Pan/Pani w stanie:	Bez żadnej trudności	Z pewną trudnością	Z dużą trudnością	Niezdolny do zrobienia
sięgnąć po ok. 2 kg przedmiot znajdujący się tuż nad głową i zdjąć go?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
sochlić się aby podnieść odzież z podłogi?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**CHWYTANIE**

Czy był(a) Pan/Pani w stanie:	Bez żadnej trudności	Z pewną trudnością	Z dużą trudnością	Niezdolny do zrobienia
otworzyć drzwi w samochodzie?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
otworzyć ponownie wcześniej otwarty słoik?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
odkręcić i zakręcić kran?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**CZYNNOŚCI**

Czy był(a) Pan/Pani w stanie:	Bez żadnej trudności	Z pewną trudnością	Z dużą trudnością	Niezdolny do zrobienia
zalać różne sprawy, robić zakupy?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
wsiąść do samochodu i wysiąść?	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
wykonywać prace domowe np.: (odkurzanie, prace w ogrodzie)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

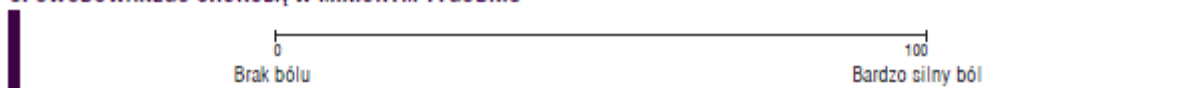
**PROSZĘ ZAZNACZYĆ TE PRZYRZĄDY LUB POMOCE, KTÓRYCH ZWYKLE UŻYWA PAN/PANI PRZY WYKONYWANIU POWYŻSZYCH CZYNNOŚCI:**

<input type="checkbox"/> podwyższony sedes	<input type="checkbox"/> poręcz przy wannie
<input type="checkbox"/> krzesło do wanny	<input type="checkbox"/> przybory z długą rączką do sięgania
<input type="checkbox"/> otwieracz do słoików (otwartych wcześniej)	<input type="checkbox"/> przybory z długą rączką w łazience (np. szczotka do ciała)
inne (wymienić): _____	

**PROSZĘ ZAZNACZYĆ TE CZYNNOŚCI, PRZY WYKONYWANIU KTÓRYCH ZWYKLE POTRZEBUJE PAN/PANI CZYJEJŚ POMOCY:**

<input type="checkbox"/> higiena	<input type="checkbox"/> chwytanie i otwieranie czegoś
<input type="checkbox"/> sięganie po coś	<input type="checkbox"/> zalać sprawy i wykonywanie prac domowych

**PROSZĘ ZAZNACZYĆ PIONOWĄ KRESKĄ TO MIEJSCE NA PONIŻSZEJ LINII, KTÓRE POKAZUJE NASILENIE BÓLU SPOWODOWANEGO CHOROBA W MINIONYM TYGODNIU**



## 8.12 Kwestionariusz SF-36

**INSTRUKCJA:** poniżej znajdują się pytania dotyczące Państwa zdrowia. Udzielenie odpowiedzi pomoże zorientować się jak się Państwo czują i jak dobrze potrafią wykonywać zwykłe czynności.

Proszę odpowiedzieć na każde pytanie zaznaczając wskazaną odpowiedź. Jeżeli nie są Państwo pewni jak odpowiedzieć na pytanie, proszę udzielić odpowiedzi najlepszej jaką Państwo mogą.

1. Ogólnie powiedzieliby Państwo, że ich zdrowie jest:

(zakreśl jedno)

Doskonale .....	1
Bardzo dobre .....	2
Dobre .....	3
Nieźle .....	4
Złe .....	5

2. W porównaniu do okresu przed rokiem, jakby Państwo ocenili obecnie swoje zdrowie?

(zakreśl jedno)

Dużo lepsze niż przed rokiem .....	1
Nieco lepsze niż przed rokiem .....	2
Prawie takie samo jak przed rokiem .....	3
Nieco gorsze obecnie niż przed rokiem .....	4
Znacznie gorsze obecnie niż przed rokiem .....	5



3. Poniższe pytania dotyczą typowych czynności, które mogą Państwo wykonać w zwykłym dniu. Czy Państwa stan zdrowia obecnie ogranicza Państwa w wykonywaniu tych czynności? Jeżeli tak, to w jakim stopniu?

(zakreśl tylko jedną cyfrę w każdym wierszu)

<u>CZYNNOŚCI</u>	Tak, bardzo ogranicza	Tak, nieco ogranicza	Nie, nie ogranicza
a. Czynności wysiłkowe, np. bieganie, podnoszenie ciężkich przedmiotów, męczące zajęcia sportowe	1	2	3
b. Umiarkowane czynności, np. przestawianie stołu, odkurzanie, gry ruchowe	1	2	3
c. Noszenie zakupów	1	2	3
d. Wchodzenie po schodach na kilka pięter	1	2	3
e. Wchodzenie po schodach na jedno piętro	1	2	3
f. Schyłanie się lub klęknięcie	1	2	3
g. Przejście ponad 1 km	1	2	3
h. Przejście około 500 m	1	2	3
i. Przejście około 100 m	1	2	3
j. Mycie się lub ubieranie	1	2	3

4. Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni z powodu Państwa zdrowia fizycznego wystąpiły jakieś z poniższych problemów w Państwa pracy lub codziennych zajęciach?

(zakreśl tylko jedną cyfrę w każdym wierszu)

	TAK	NIE
a. Skrócenie ilości czasu spędzanego na pracy lub innych czynnościach	1	2
b. Osiągnięcie mniej niżby się chciało	1	2
c. Ograniczenie rodzaju wykonywanej pracy lub innych czynności	1	2
d. Mieli Państwo trudności w wykonaniu pracy lub innych czynności	1	2

5. Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni z powodu problemów emocjonalnych (np. depresji, lęku) wystąpiły któreś z poniższych problemów w Państwa pracy lub codziennych czynnościach?

(zakreśl tylko jedną cyfrę w każdym wierszu)

	TAK	NIE
a. Ograniczenie ilości czasu spędzanego na pracy lub innych czynnościach	1	2
b. Osiąganie mniej niżby się chciało	1	2
c. Wykonywali Państwo pracę lub inne czynności mniej dokładnie	1	2

6. W jakim stopniu, w ciągu ostatnich 4 tygodni Państwa zdrowie fizyczne lub problemy emocjonalne wpływały na Państwa normalną aktywność społeczną w kręgu rodziny, przyjaciół, sąsiadów, lub innych grup?

(zakreśl jedno)

Wcale ..... 1  
 Nieznacznie ..... 2  
 Średnio ..... 3  
 Dostyc ..... 4  
 Bardzo ..... 5

7. Jak bardzo odczuwali Państwo w ciągu ostatnich 4 tygodni ból fizyczny?

(zakreśl jedno)

Żadnego ..... 1  
 Bardzo łagodny ..... 2  
 Łagodny ..... 3  
 Średni ..... 4  
 Silny ..... 5  
 Bardzo silny ..... 6

8. Jak bardzo w ciągu ostatnich 4 tygodni bóle przeszkadzał Państwu w normalnej pracy (wliczając pracę poza domem i w domu)?

(zakreśl jedno)

Wcale ..... 1  
Niewiele ..... 2  
Średnio ..... 3  
Dostyc ..... 4  
Bardzo ..... 5

9. Poniższe pytania dotyczą tego jak się Państwo czują i jak się Państwu wiodło w ciągu ostatnich 4 tygodni. Proszę podać dla każdego pytania jedną odpowiedź, która najbardziej pokreśla jak się Państwo czuli.

Przez jaki czas w ciągu ostatnich 4 tygodni...

(zakreśl tylko jedną cyfrę w każdym wierszu)

	Cały czas	Większość czasu	Spory okres czasu	Pewien czas	Prawie nigdy	Nigdy
a. Czuli się pełni radości	1	2	3	4	5	6
b. Byli osobami bardzo nerwowymi	1	2	3	4	5	6
c. Czuli się tak smutni, że nic nie mogło rozweselić	1	2	3	4	5	6
d. Czuli się spokojni i łagodni	1	2	3	4	5	6
e. Mieli mnóstwo energii	1	2	3	4	5	6
f. Czuli się przybici i smutni	1	2	3	4	5	6
g. Czuli się wyczerpani	1	2	3	4	5	6
h. Byli osobami szczęśliwymi	1	2	3	4	5	6
i. Czuli się zmęczeni	1	2	3	4	5	6

10. Przez jaki okres w ciągu ostatnich 4 tygodni Państwa zdrowie fizyczne lub problemy emocjonalne przeszkadzały w Państwa aktywności społecznej (jak np. wizyty przyjaciół, krewnych itp)?

(zakreśl jedno)

- Cały czas ..... 1
- Większość czasu ..... 2
- Pewien czas ..... 3
- Mало czasu ..... 4
- Nigdy ..... 5

11. Jak PRAWDZIWE lub FAŁSZYWE jest dla Państwa każde z poniższych stwierdzeń?

(zakreśl tylko jedną cyfrę w każdym wierszu)

	Zdecydo- wanie praw- dziwe	Przeważ- nie praw- dziwe	Nie wiem	Przeważ- nie fałszywe	Zdecydo- wanie fałszywe
a. Wydaję się ulegać chorobom łatwiej niż inni ludzie	1	2	3	4	5
b. Jestem tak samo zdrowa/y jak inne znane mi osoby	1	2	3	4	5
c. Oczekuję pogorszenia mego zdrowia	1	2	3	4	5
d. Moje zdrowie jest doskonałe	1	2	3	4	5

## 8.13 Kwestionariusz BASFI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*)

Imię i Nazwisko	Data badania
<input type="text"/>	<input type="text"/>

**BASFI – PROSZĘ ZAZNACZYĆ MIEJSCE NA KAŻDEJ LINII, ABY WSKAZAĆ JAKI BYŁ POZIOM PAŃSTWA SPRAWNOŚCI ZWIĄZANY Z WYKONYWANIEM PONIŻEJ WYMIENIONYCH CZYNNOŚCI W ZESZŁYM TYGODNIU**

1. Ubieranie skarpet lub rajstop bez pomocy drugiej osoby lub udziału sprzętu pomocniczego?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Wynik
<small>Łatwe</small>	<small>Niezdolne</small>	<input type="text"/>
2. Schylenie się do przodu, zginając w pasie, aby podnieść z podłogi ołówek bez sprzętu pomocniczego?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Wynik
<small>Łatwe</small>	<small>Niezdolne</small>	<input type="text"/>
3. Dosięgnięcie do umieszczonej wysoko półki (bez pomocy innych i sprzętu pomocniczego)?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Wynik
<small>Łatwe</small>	<small>Niezdolne</small>	<input type="text"/>
4. Powstawanie z pozbawionego podpórek na łokcie krzesła nie podpierając się rękami i bez żadnej pomocy?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Wynik
<small>Łatwe</small>	<small>Niezdolne</small>	<input type="text"/>
5. Powstawanie z pozycji leżącej na plecach z podłogi bez żadnej pomocy?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Wynik
<small>Łatwe</small>	<small>Niezdolne</small>	<input type="text"/>
6. Stanie bez podparcia przez 10 minut, bez dolegliwości?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Wynik
<small>Łatwe</small>	<small>Niezdolne</small>	<input type="text"/>
7. Wejście na 12-15 schodków, nie opierając się o barierkę (jedna stopa na każdym kolejnym stopniu)?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Wynik
<small>Łatwe</small>	<small>Niezdolne</small>	<input type="text"/>
8. Spoglądanie przez ramię, nie obracając całego ciała?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Wynik
<small>Łatwe</small>	<small>Niezdolne</small>	<input type="text"/>
9. Wykonywanie czynności wymagających wysiłku fizycznego (praca w ogrodzie, ćwiczenia itp.)?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Wynik
<small>Łatwe</small>	<small>Niezdolne</small>	<input type="text"/>
10. Wykonywanie wszystkich codziennych czynności zarówno w domu jak i w pracy?	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Wynik
<small>Łatwe</small>	<small>Niezdolne</small>	<input type="text"/>

## 8.14 Kwestionariusz BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Imię i Nazwisko

Data badania

**BASDAI – PROSZĘ ZAZNACZYĆ MIEJSCE NA KAŻDEJ LINII PONIŻEJ, ABY WSKAZAĆ ODPOWIEDŹ NA KAŻDE Z PYTAŃ W ODNIESIENIU DO UBIEGŁEGO TYGODNIA**

1. W jaki sposób opisałby Pan/Pani ogólny poziom zmęczenia, które występowało u Pana/Pani?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Wynik	<input type="text"/>
Brak											Ekstremalny	

2. W jaki sposób opisałby Pan/Pani ogólny poziom bólu związanego z ZZSK w obrębie szyi, pleców lub stawów biodrowych?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Wynik	<input type="text"/>
Brak											Ekstremalny	

3. W jaki sposób opisałby Pan/Pani ogólny poziom bólu/obrzęk w stawach innych niż stawy szyi, pleców lub stawów biodrowych?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Wynik	<input type="text"/>
Brak											Ekstremalny	

4. W jaki sposób opisałby Pan/Pani ogólny poziom dolegliwości ze strony okolic wrażliwych na dotyk lub nacisk?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Wynik	<input type="text"/>
Brak											Ekstremalny	

5. W jaki sposób opisałby Pan/Pani ogólny poziom sztywności porannej od przebudzenia się?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Wynik	<input type="text"/>
Brak											Ekstremalny	

6. Jak długo trwa u Pana/Pani sztywność poranna po przebudzeniu?

0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	Średnia z pkt 5 i 6	<input type="text"/>
0 pkt	2,5 pkt	6 pkt	7,5 pkt	10 pkt		

wg lekarza eksperta w leczeniu biologicznym

Średnią z pkt 5 i 6 należy dodać do sumy punktów 1,2,3,4 i podzielić na 5

**BASDAI**

## 8.15 Wskaźnik niepełnosprawności wg ASES (ang. *Association of Shoulder and Elbow Surgeons*)

Czy masz poczucie, że Twój bark jest niestabilny? (tak jakby przemieszczał się, ulegał zwichnięciu?)	tak	nie
---	-----	-----

Jak bardzo niestabilny jest Twój bark?	0	1	2	3	4	5	7	8	9	10
--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

### Aktywności dnia codziennego

0 = nie jest w stanie wykonać, 1 = bardzo trudne, 2 = dość trudne, 3 = łatwe

Aktywność	Prawa kończyna	Lewa kończyna
Ubieranie płaszcza	0 1 2 3	0 1 2 3
Spanie na bolesnym lub zajęтым boku	0 1 2 3	0 1 2 3
Mycie pleców albo zapinanie haftki biustonosza na plecach	0 1 2 3	0 1 2 3
Radzenie sobie z toaletą	0 1 2 3	0 1 2 3
Czesanie włosów	0 1 2 3	0 1 2 3
Sięganie do wyższej półki	0 1 2 3	0 1 2 3
Podnoszenie ciężaru ok. 5 kg powyżej poziomu barków	0 1 2 3	0 1 2 3
Rzucanie piłki ponad głowę	0 1 2 3	0 1 2 3
Wykonywanie typowej pracy	0 1 2 3	0 1 2 3
Wykonywanie typowego sportu	0 1 2 3	0 1 2 3

### Zakres ruchu

Zakres ruchu	Prawa	Lewa	Prawa	Lewa
	Aktywny	Pasywny	Aktywny	Pasywny
Całkowity ruch w barku				
Uniesienie przodem (max kąt ramię-tułów)				
Rotacja zewnętrzna (ramię ułożone swobodnie z boku, łokieć zgięty 90°)				
Rotacja zewnętrzna (ramię ułożone w 90° odwiedzenia, łokieć jak wyżej)				
Rotacja wewnętrzna (określana na podstawie najwyższego miejsca, do którego można dosięgnąć kciukiem z tyłu ciała)				
Przywiedzenie horyzontalne (dół łokciowy do przeciwległego wyrostka barkowego)				

### Objawy

0=brak, 1=lekkie, 2=umiarkowane, 3= ostre

Objawy	Prawa	Lewa
Wrażliwość uciskowa m.nadgrzebieniowego/guzowatość większa	0 1 2 3	0 1 2 3
Wrażliwość uciskowa st.barkowo-obończykowego	0 1 2 3	0 1 2 3
Wrażliwość uciskowa ścięgna m.dwugłowego (lub naderwanie)	0 1 2 3	0 1 2 3
Inna wrażliwość uciskowa	0 1 2 3	0 1 2 3
Impingement I (pasywna elewacja przednia z małą rotacją wew)	T N	T N
Impingement II (pasywna rot wew z 90 ° zgięcia)	T N	T N
Impingement III(90° aktywnego odwiedzenia – klasyczny bolesny łuk)	T N	T N
Krepitacje/trzeszczenia podbarkowe	T N	T N
Blizny	T N	T N
Zaniki	T N	T N
Deformacje	T N	T N

Czy miewa Pan/Pani ból w barku?	tak	nie
Czy miewa Pan/Pani ból w barku w nocy?	tak	nie
Czy zażywa Pan/Pani leki przeciwbólowe (Aspiryna, Tylenol, Advil..inne)?		
Czy zażywa Pan/Pani narkotyczne leki przeciwbólowe (kodeina albo silniejsze)?		
Ile tabletek zażywa Pan/Pani dziennie?	tabletek	
Jak duży jest Pana/Pani ból dzisiaj (zaznacz na linii)?		
0 /-----/-----/-----/-----/-----/-----/-----/-----/-----/ 10		
Bez bólu <span style="float:right">Największy wyobrazalny ból</span>		

Czy masz odczucie niestabilności w barku (czy wydaje Ci się że ulegnie on zwichnięciu)?	tak	nie
Jak bardzo niestabilny jest Twój bark (zaznacz na linii)?		
0 /-----/-----/-----/-----/-----/-----/-----/-----/-----/ 10		
Bardzo stabilny <span style="float:right">Bardzo niestabilny</span>		



**Zaznacz numer odpowiadający Twoim możliwościom w poniższych aktywnościach:**  
0 = aktywność nie możliwa; 1 = bardzo trudna; 2 = nieco trudna; 3 = łatwa

Aktywność	Prawa kończyna	Lewa kończyna
Ubieranie płaszcza	0 1 2 3	0 1 2 3
Spanie na bolesnym lub zajęтым boku	0 1 2 3	0 1 2 3
Mycie pleców albo zapinanie haftki biustonosza na plecach	0 1 2 3	0 1 2 3
Radzenie sobie z toaletą	0 1 2 3	0 1 2 3
Czesanie włosów	0 1 2 3	0 1 2 3
Sięganie do wyższej półki	0 1 2 3	0 1 2 3
Podnoszenie ciężaru ok. 5 kg powyżej poziomu barków	0 1 2 3	0 1 2 3
Rzucanie piłki ponad głową	0 1 2 3	0 1 2 3
Wykonywanie typowej pracy – wymień:	0 1 2 3	0 1 2 3
Wykonywanie typowego sportu – wymień:	0 1 2 3	0 1 2 3

#### Zapis siły (klasyfikacja MRC)

	Prawa	Lewa
	T N	T N
Ból wpływa na test	T N	T N
Elewacja przednia	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5
Odwiedzenie	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5
Rotacja zewnętrzna (ramię wygodnie z boku)	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5
Rotacja wewnętrzna (ramię wygodnie z boku)	0 1 2 3 4 5	0 1 2 3 4 5

#### Niestabilność

0 = brak, 1 = łagodna (0-1 cm przesunięcia), 2 = umiarkowana (1-2 cm przesunięcia albo przesunięcie do krawędzi panewki), 3 = poważna (>2 cm przesunięcia albo przekroczenie krawędzi panewki)

Przesunięcie przednie	0 1 2 3	0 1 2 3
Przesunięcie tylne	0 1 2 3	0 1 2 3
Przesunięcie dolne (objaw bruzdy)	0 1 2 3	0 1 2 3
Test obawy	0 1 2 3	0 1 2 3
Czy pojawiają się symptomy?	T N	T N
Czy świadomie pojawia się niestabilność?	T N	T N
Czy test nastawienia jest pozytywny?	T N	T N
Czy występuje ogólne rozluźnienie więzadeł?	T	N

## 8.16 Modified Brief Pain Inventory – Short Form

1. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its **worst** in the last 24 hours.
 

<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
No Pain										Pain As Bad As You Can Imagine
2. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain on the **average**.
 

<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
No Pain										Pain As Bad As You Can Imagine
3. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes how much pain you have **right now**.
 

<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
No Pain										Pain As Bad As You Can Imagine
4. In the last 24 hours, how much relief have pain treatments or medications provided? Please mark the box below the percentage that most shows how much **relief** you have received?
 

<input type="checkbox"/> 0%	<input type="checkbox"/> 10%	<input type="checkbox"/> 20%	<input type="checkbox"/> 30%	<input type="checkbox"/> 40%	<input type="checkbox"/> 50%	<input type="checkbox"/> 60%	<input type="checkbox"/> 70%	<input type="checkbox"/> 80%	<input type="checkbox"/> 90%	<input type="checkbox"/> 100%
No Relief										Complete Relief
5. Mark the box beside the number that describes how, during the past 24 hours, pain has interfered with your:
 

A.	General activity	
	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10	
	Does Not Interfere	Completely Interferes
B.	Normal work (includes both work outside the home and housework)	
	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10	
	Does Not Interfere	Completely Interferes
C.	Relations with other people	
	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10	
	Does Not Interfere	Completely Interferes

FOR OFFICE USE ONLY: BPI TOTAL PAIN SCORE (Average #1, 2, 3 X 100)= \_\_\_\_\_  
 BPI TOTAL FUNCTIONAL SCORE (Average 5 A, B, C X 100)= \_\_\_\_\_

**GOAL SETTING PROGRESS**

What goals have you worked on since we last met?

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

How successful have you been?

Goal 1: 1= not at all 2=somewhat 3= achieved

What barriers do you need to work on to reach your goal if you haven't yet?

Goal 2: 1= not at all 2=somewhat 3= achieved

What barriers do you need to work on to reach your goal if you haven't yet?

Goal 3: 1= not at all 2=somewhat 3= achieved

What barriers do you need to work on to reach your goal if you haven't yet?

Have not been able to work on goals so far. What would you like to work on?

Goal #1: \_\_\_\_\_

Goal #2: \_\_\_\_\_

What are some steps you can take towards these goals?

## 8.17 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 31.07.2014 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Strategia wyszukiwania badań w rozdziale: 3.1, 8.1, 1.1, 1.1. Wyniki wyszukiwania badań: rozdział 4.2 i w aneksach: 8.4, 8.6
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1; 4.2.3
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z naproksenem - technologia refundowana
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Aneks 8.4
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 1.1, 1.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Ryc. 1
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2.5, 4.2.7

*Celekoksyb (Aclera®) w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.  
Analiza kliniczna.*

informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 6.3.2
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nie dotyczy

## SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	17
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do analizy klinicznej celekoksybu (Aclexa®).....	19
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przyprawadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	21
Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem – przeglądy systematyczne i analizy HTA.....	26
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.....	37
Tab. 6. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanów zapalnych narządu ruchu: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	42
Tab. 7. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniach zakwalifikowanych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.....	47
Tab. 8. Charakterystyka populacji w badaniach celekoksybu we wskazaniu: choroba zwyrodnieniowa stawów.....	53
Tab. 9. Charakterystyka populacji w badaniu celekoksybu we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów.....	55
Tab. 10. Charakterystyka populacji w badaniu celekoksybu we wskazaniach: choroba zwyrodnieniowa stawów i reumatoidalne zapalenie stawów.....	55
Tab. 11. Charakterystyka populacji w badaniach celekoksybu we wskazaniu: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.....	56
Tab. 12. Charakterystyka populacji w badaniach celekoksybu we wskazaniu: ostre stany zapalne narządu ruchu.....	56
Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych w badaniach zakwalifikowanych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem w leczeniu objawowym ChZS, RZS, ZZSK i ostrych stanów zapalnych narządu ruchu.....	57
Tab. 14. Opis skal/kwestionariuszy użytych w badaniach celekoksybu zakwalifikowanych do analizy klinicznej.....	61
Tab. 15. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z poprawą/pogorszeniem/bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta.....	67
Tab. 16. Porównanie skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z poprawą/pogorszeniem/bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza.....	68
Tab. 17. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg WOMAC Osteoarthritis Index w badaniu Essex 2012.....	70

Tab. 18. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: zmiana wyniku całkowitego i podskal WOMAC Osteoarthritis Index.....	70
Tab. 19. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: zmiana nasilenia objawów choroby wg Osteoarthritis Severity Index.....	72
Tab. 20. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: zmiana nasilenia bólu w 7. dniu terapii wg kwestionariusza APS.....	73
Tab. 21. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w skali VAS.....	73
Tab. 22. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: zmiana nasilenia bólu w skali VAS.....	74
Tab. 23. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.....	75
Tab. 24. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w reumatoidalnym zapaleniu stawów na podstawie badania Simon 1999: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg ACR-20, odsetek pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia, odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.....	76
Tab. 25. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w reumatoidalnym zapaleniu stawów na podstawie badania Simon 1999: zmiana nasilenia bólu, liczby obrzękniętych oraz tkliwych/bolesnych stawów, czasu trwania porannej sztywności stawów oraz stężenia białka CRP.....	77
Tab. 26. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w reumatoidalnym zapaleniu stawów na podstawie badania Simon 1999: zmiana sprawności pacjentów wg Kwestionariusza HAQ.....	77
Tab. 27. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w reumatoidalnym zapaleniu stawów na podstawie badania Simon 1999: zmiana oceny stanu zdrowia wg Kwestionariusza SF-36.....	78
Tab. 28. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa na podstawie badania Barkhuizen 2006: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg ASAS 20 Improvement Criteria oraz przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.....	80
Tab. 29. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa na podstawie badania Barkhuizen 2006: zmiana nasilenia bólu, zmiana globalnej oceny aktywności choroby, zmiana wyniku kwestionariusza BASDAI, zmiana wyniku kwestionariusza BASFI, zmiana stężenia CRP.....	81
Tab. 30. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu na podstawie wyników badania Petrella 2004: odsetek pacjentów z poprawą odczuwanych objawów.....	82
Tab. 31. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.....	83
Tab. 32. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu: zmiana oceny niepełnosprawności w skali ASES, zmiana nasilenia bólu w skali VAS, zmiana wyniku kwestionariusza Modified Brief Pain Inventory-Short Form.....	83

---

Tab. 33. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu na podstawie wyników badania Bertin 2003: odsetek pacjentów oceniających terapię jako dobrą lub bardzo dobrą oraz odsetek pacjentów, u których lekarz ocenił terapię jako dobrą lub bardzo dobrą.....	85
Tab. 34. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu: końcowa ocena satysfakcji z terapii w 10-punktowej skali.....	85
Tab. 35. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem: odsetek pacjentów z poprawą/pogorszeniem/bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta.....	86
Tab. 36. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem: odsetek pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza.....	89
Tab. 37. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem: zmiana nasilenia bólu w skali VAS (mm).....	90
Tab. 38. Porównanie skuteczności celekoksybu z naproksenem: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.....	92
Tab. 39. Porównanie bezpieczeństwa celekoksybu z naproksenem: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	94
Tab. 40. Porównanie bezpieczeństwa celekoksybu z naproksenem: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego.....	100
Tab. 41. Porównanie bezpieczeństwa celekoksybu z naproksenem: częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych.....	116
Tab. 42. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA.....	137



## SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem w analizowanych wskazaniach klinicznych (diagram PRISMA).....	35
Ryc. 2. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta.....	68
Ryc. 3. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z pogorszeniem globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta.....	68
Ryc. 4. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza.....	69
Ryc. 5. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem w chorobie zwyrodnieniowej stawów: odsetek pacjentów z pogorszeniem globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza.....	69
Ryc. 6. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: zmiana nasilenia bólu wg podskali WOMAC Osteoarthritis Index.....	71
Ryc. 7. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: zmiana sztywności stawów wg podskali WOMAC Osteoarthritis Index.....	71
Ryc. 8. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: zmiana funkcjonowania fizycznego wg podskali WOMAC Osteoarthritis Index.....	72
Ryc. 9. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: zmiana wyniku całkowitego WOMAC Osteoarthritis Index.....	72
Ryc. 10. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: zmiana nasilenia bólu w 7. dniu terapii wg kwestionariusza APS.....	73
Ryc. 11. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: zmiana nasilenia bólu w skali VAS.....	74
Ryc. 12. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.....	75
Ryc. 13. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.....	83
Ryc. 14. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem w ostrych stanach zapalnych narządu ruchu: zmiana maksymalnego nasilenie bólu podczas spoczynku w skali VAS.....	84
Ryc. 15. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: odsetek pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta. Miara wyniku: ryzyko względne.....	87
Ryc. 16. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: odsetek pacjentów bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta. Miara wyniku: ryzyko względne.....	88
Ryc. 17. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: odsetek pacjentów z pogorszeniem globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta. Miara wyniku: ryzyko względne.....	88

---

Ryc. 18. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: odsetek pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza. Miara wyniku: ryzyko względne.....	90
Ryc. 19. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: zmiana nasilenia bólu w skali VAS (mm). Miara wyniku: średnia różnica.....	91
Ryc. 20. Metaanaliza skuteczności celekoksybu w porównaniu z naproksenem: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii. Miara wyniku: ryzyko względne.....	93
Ryc. 21. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.....	96
Ryc. 22. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z terapią. Miara wyniku: ryzyko względne.....	97
Ryc. 23. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.....	97
Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyniku: ryzyko względne.....	98
Ryc. 25. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią. Miara wyniku: ryzyko względne.....	99
Ryc. 26. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego ogółem. Miara wyniku: ryzyko względne.....	103
Ryc. 27. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego ogółem. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	104
Ryc. 28. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania wrzodów żołądka lub dwunastnicy. Miara wyniku: ryzyko względne.....	105
Ryc. 29. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania wrzodów żołądka lub dwunastnicy. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	105
Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania biegunki. Miara wyniku: ryzyko względne.....	106
Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania bólu brzucha. Miara wyniku: ryzyko względne.....	107
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania bólu brzucha. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	108
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania bólu w nadbrzuszu. Miara wyniku: ryzyko względne.....	109
Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania bólu w nadbrzuszu. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	109
Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania niestrawności. Miara wyniku: ryzyko względne.....	110
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania nudności. Miara wyniku: ryzyko względne.....	111
Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania nudności. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	112

---

Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość oddawania gazów. Miara wyniku: ryzyko względne.....	113
Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość oddawania gazów. Miara wyniku: różnica ryzyka. ....	114
Ryc. 40. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania refluksu żołądkowo-przełykowego. Miara wyniku: ryzyko względne.....	114
Ryc. 41. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zapań. Miara wyniku: ryzyko względne. ....	115
Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zapań. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	115
Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania bólu głowy. Miara wyniku: ryzyko względne.....	120
Ryc. 44. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania bólu stawów. Miara wyniku: ryzyko względne. ....	121
Ryc. 45. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania bólu stawów. Miara wyniku: różnica ryzyka.....	121
Ryc. 46. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania depresji. Miara wyniku: ryzyko względne.....	122
Ryc. 47. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych. Miara wyniku: ryzyko względne. ....	122
Ryc. 48. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania nadciśnienia tętniczego. Miara wyniku: ryzyko względne. ....	123
Ryc. 49. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania obrzęku obwodowego. Miara wyniku: ryzyko względne.....	124
Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania wysypka. Miara wyniku: ryzyko względne.....	125
Ryc. 51. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zapalenia nosogardła. Miara wyniku: ryzyko względne.....	125
Ryc. 52. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zapalenia zatok. Miara wyniku: ryzyko względne.....	126
Ryc. 53. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zawrotów głowy. Miara wyniku: ryzyko względne. ....	126
Ryc. 54. Metaanaliza bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem: częstość występowania zmęczenia. Miara wyniku: ryzyko względne.....	127

## PIŚMIENNICTWO

---

<sup>2</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.

<sup>3</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

<sup>4</sup> Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J*. 2012;6:6-20.

<sup>5</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rapid Response Report: summary with critical appraisal. Celecoxib versus non-COX-2 Selective Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety, and Cost Effectiveness. December 2011.

<sup>6</sup> Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative Effectiveness and Safety of Analgesics for Osteoarthritis—An Update to the 2006 Report. <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productID=951> [dostęp 31.07.2014]

<sup>7</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rapid Response Report: summary with critical appraisal. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Pain: A Review of Safety. 2013

<sup>8</sup> Coxib and Traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382(9894): 769-779

<sup>9</sup> Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;11;342:c7086.

<sup>10</sup> McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098.

- <sup>11</sup> Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000100.
- <sup>12</sup> Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Geis GS. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clinic proceedings* 1999;74:1095-1105.
- <sup>13</sup> Zhao SZ, McMillen JI, Markenson JA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, Yu SS: Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. *Pharmacotherapy* 1999;19:1269-1278.
- <sup>14</sup> Essex MN, Bhadra P, Sands GH. Efficacy and tolerability of celecoxib versus naproxen in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *Journal of international medical research* 2012;40:1357-1370.
- <sup>15</sup> Essex MN, Behar R, O'Connell MA, Brown PB: Efficacy and tolerability of celecoxib and naproxen versus placebo in Hispanic patients with knee osteoarthritis. *International journal of general medicine* 2014;7:227-235.
- <sup>16</sup> Essex MN, O'Connell M, Bhadra BP: Response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in African Americans with osteoarthritis of the knee. *Journal of international medical research* 2012;40:2251-2266.
- <sup>17</sup> Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, Hubbard RC, Verburg KM, Lefkowitz JB, Geis GS: Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *J Int Med Res* 2001;29:467-479.
- <sup>18</sup> Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, Kivitz A, Ingen H, Brabant T, Fort JG: The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine* 2005;165:161-168.
- <sup>19</sup> Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Yu SS, Zhao WW, Geis GS: Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1921-1928.
- <sup>20</sup> Zhao SZ, Fiechtner JI, Tindall EA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT, Yu SS. Evaluation of health-related quality of life of rheumatoid arthritis patients treated with celecoxib. *Arthritis Care Res.* 2000, 13(2): 112-21.
- <sup>21</sup> Goldstein JL, Correa P, Zhao WW, Burr AM, Hubbard RC, Verburg KM, Geis GS: Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 in-

hibitor, compared to naproxen in patients with arthritis. *American journal of gastroenterology* 2001;96:1019-1027.

<sup>22</sup> Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *Journal of rheumatology* 2006;33:1805-1812.

<sup>23</sup> Bertin P, Béhier JM, Noël E, Leroux JL. Celecoxib is as efficacious as naproxen in the management of acute shoulder pain. *Journal of international medical research* 2003;31:102-112.

<sup>24</sup> Petrella R, Ekman EF, Schuller R, Fort JG: Efficacy of celecoxib, a COX-2-specific inhibitor, and naproxen in the management of acute ankle sprain: results of a double-blind, randomized controlled trial. *Clinical journal of sport medicine* 2004;14:225-231.

<sup>25</sup> Petri M, Hufman SL, Waser G, Cui H, Snabes MC, Verburg KM: Celecoxib effectively treats patients with acute shoulder tendinitis/bursitis. *Journal of rheumatology* 2004;31:1614-1620.

<sup>26</sup> Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1876-86.

<sup>27</sup>

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Celecoxib\\_2004\\_31/WC500013515.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Celecoxib_2004_31/WC500013515.pdf) [dostęp 02.10.2014]

<sup>28</sup>

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Referrals\\_document/Celecoxib\\_31/WC500012417.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Celecoxib_31/WC500012417.pdf) [dostęp 02.10.2014]

<sup>29</sup>

[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4103/original/KomunikatPL.pdf?1360943189](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4103/original/KomunikatPL.pdf?1360943189) [dostęp 02.10.2014]

<sup>30</sup>

[https://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/2606/original/nlpz.pdf?1320662989](https://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2606/original/nlpz.pdf?1320662989) [dostęp 02.10.2014]

<sup>31</sup>

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf) [dostęp 02.10.2014]

<sup>32</sup> <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00346216>

<sup>33</sup>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2025036.pdf> [dostęp 02.10.2014]

34

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124655.htm> [dostęp 02.10.2014]

35

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/websitesresources/con019458.pdf> [dostęp 02.10.2014]

36 <http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/Celebrex%20DDL%20Pol%20250205.pdf> [dostęp 02.10.2014]

37 Cardenas-Estrada E, Oliveira LG, Abad HL, Elayan F, Khalifa N, El-Husseini T: Efficacy and safety of celecoxib in the treatment of acute pain due to ankle sprain in a Latin American and middle eastern population. *Journal of international medical research* 2009;37:1937-1951.

38 Ferraz-Amaro I, Machin S, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Diaz-Gonzalez F: Pattern of use and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis patients. A prospective analysis from clinical practice. *Reumatologia Clinica* 2009;5:252-258.

39 Lanas A, Tornero J, Zamorano JL: Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: The LOGICA study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69:1453-1458.

40 Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanrahan PS, Bello AE, Andrade OL, Wallemark C, Agrawal NM, Eisen GM, Stenson WF, Triadafilopoulos G: Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *American journal of medicine* 2006;119:255-266.

41 Ta LE, Dionne RA: Treatment of painful temporomandibular joints with a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxen. *Pain* 2004;111:13-21.

42 Cryer B1, Li C, Simon LS, Singh G, Stillman MJ, Berger MF. GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol.* 2013 Mar;108(3):392-400.

43 Essex MN, Zhang RY, Berger MF, Upadhyay S, Park PW. Safety of celecoxib compared with placebo and non-selective NSAIDs: cumulative meta-analysis of 89 randomized controlled trials. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(4):465-77.

44 Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134.

45 Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Salvo F, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S. Myocardial infarction and individual nonsteroidal

anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(6):559-70.

<sup>46</sup> Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Réglat A, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complication. *Drug Saf* 2012 Dec 1;35(12):1127–46.

<sup>47</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rapid Response Report: summary with critical appraisal. Celecoxib versus Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Clinical Effectiveness, Safety, and Cost Effectiveness. Wrzesień 2011.

<sup>48</sup> Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariete A, Scotti L, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S. Stroke Risk and NSAIDs: a systematic review of Observational studies. *Pharmacoepidem Drug Safe* 2011;20(12):1225–36.

<sup>49</sup> Salvo F, Fourrier-Réglat A, Bazin F, Robinson P, Riera-Guardia N, et al. Cardiovascular and Gastrointestinal Safety of NSAIDs: A Systematic Review of Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(6):855-66.

<sup>50</sup> Stefansdottir G, De Bruin ML, Knol MJ, Grobbee DE, Leufkens HG. Randomized controlled trials of COX-2 inhibitors: an analysis of doses used and trends over time to investigate implications for comparative safety. *Drug Saf.* 2011 Sep 1;34(9):783-92.

<sup>51</sup> Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1592-601. doi: 10.1002/art.27412.

<sup>52</sup> Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Celecoxib and Risk of Cardiac Events: Safety. Czerwiec 2009.

<sup>53</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb;17(1):1-12.