

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych

Analiza kliniczna



Warszawa

2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

- [REDACTED] główny autor, wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, kontrola poprawności danych, edycja dokumentu
- [REDACTED] kontrola poprawności danych, krytyczna ocena badań
- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań
- [REDACTED] kierownictwo prac, kontrola ostatecznej wersji raportu
- [REDACTED] konsultacje merytoryczne

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Maciej Niewada

maciej.niewada@healthquest.pl

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Streszczenie

Cel

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania edoksabanu (Lixiana®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa edoksabanu w leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Przeglądem objęto bazy PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library oraz strony wybranych agencji HTA. Korzystano z referencji odnalezionych badań, a także z rejestrów badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad oraz opisowo wg Cochrane. Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w Analizie Problemu Decyzyjnego, niniejszą analizę przeprowadzono dla porównania edoksabanu z warfaryną i dabigatranem w leczeniu i profilaktyce ZŻG i ZP oraz dla porównania z rywaroksabanem w leczeniu ZŻG oraz w profilaktyce ZŻG i ZP. Przeprowadzono analizę heterogeniczności włączonych badań pod względem zasadności przeprowadzenia syntezy ilościowej oraz porównań pośrednich.

Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 30 opracowań wtórnych oraz 2 raporty HTA spełniające predefiniowane kryteria włączenia.

W opracowaniu wtórnym Castellucci 2014 przeprowadzono metaanalizę sieciową w oparciu o dane pochodzące z 45 RCT, w tym 6 dot. stosowania nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych (NOAC) w ŻChZZ. Wyniki z opracowania wskazują na brak różnic pomiędzy edoksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i warfaryną w zakresie następujących punktów końcowych: nawrót ŻChZZ (wszyscy pacjenci; pacjenci z ZŻG; pacjenci z ZP); poważne krwawienie.

Do opracowania Cohen 2015 włączono 6 RCT dot. ŻChZZ. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na brak różnic pomiędzy edoksabanem a rywaroksabanem w zakresie częstości występowania poważnych lub klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień: RR=0,88, 95% CI=(0,73; 1,07). Wyniki dla porównania edoksabanu z dabigatranem wskazują na wyższą częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w przypadku terapii edoksabanem: RR=1,30, 95% CI=(1,01; 1,67). Analiza dla ww. punktu końcowego w zakresie porównania edoksabanu z warfaryną wskazuje na niższą częstość występowania analizowanych zdarzeń w przypadku stosowania edoksabanu: RR=0,82, 95% CI=(0,72; 0,95). Nie wykazano różnic pomiędzy edoksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i warfaryną w zakresie częstości występowania m.in.: nawrotu ŻChZZ lub zgonu związanego z ŻChZZ; poważnych krwawień.

Autorzy opracowania Kang 2014 przeprowadzili porównania pośrednie (metodą Buchera) skuteczności i bezpieczeństwa NOAC w ŻChZZ. Do analizy włączono 6 RCT. Uzyskane wyniki wskazują na brak różnic pomiędzy edoksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i warfaryną w zakresie ocenianych punktów końcowych, tj.: zgonów; nawrotów ŻChZZ; nawrotów ZP; nawrotów ZŻG; poważnych krwawień.

Do opracowania Mantha 2015 włączono 6 RCT dot. ŻChZZ. Wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych metodą Buchera wskazują na wyższą częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w przypadku terapii edoksabanem w porównaniu z dabigatranem: RR=1,31, 95% CI=(1,02; 1,68), p=0,04 oraz na niższą częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień u osób stosujących edoksaban w porównaniu z warfaryną: HR=0,81, 95% CI=(0,71; 0,94), p=0,004. Wyniki porównania wskazują również na brak różnic pomiędzy terapią edoksabanem a rywaroksabanem w zakresie częstości występowania poważnych lub klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień: RR=0,87, 95% CI=(0,72; 1,05), p=0,16. Analiza przeprowadzona dla pozostałych

ocenianych punktów końcowych, tj. nawrotu ŻChZZ, poważnych krwawień oraz zgonu nie wykazała różnic pomiędzy edoksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i warfaryną. W przypadku nawrotu ŻChZZ autorzy opracowania Mantha 2015 potwierdzili hipotezę nie mniejszej skuteczności edoksabanu w porównaniu z warfaryną.

W opracowaniu wtórnym Sardar 2015 przeprowadzono porównania pośrednie metodą Buchera w oparciu o wyniki 8 RCT dot. ŻChZZ. Uzyskane wyniki wskazują na brak różnic pomiędzy edoksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i warfaryną w zakresie poważnych krwawień.

W pozostałych 25 opracowaniach wtórnych włączonych do niniejszej analizy przedstawiono wyłącznie wyniki dla porównania edoksabanu z warfaryną. Wyniki wskazują na liczne korzyści wynikające ze stosowania terapii edoksabanem w porównaniu z terapią warfaryną.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla edoksabanu zidentyfikowano 1 RCT (Hokusai-VTE) porównujące terapię edoksabanem z terapią warfaryną. Nie zidentyfikowano badań innego typu, jak również badań bezpośrednio porównujących edoksaban z dabigatranem i rywaroksabanem. Ze względu na konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa edoksabanu w porównaniu z dabigatranem i rywaroksabanem (poprzez wspólny komparator) przeprowadzono uzupełniający przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie RCT dla ww. komparatorów. Zidentyfikowano ogółem 4 RCT, w tym dwa dot. dabigatranu (RE-COVER, RE-COVER II) i dwa dot. rywaroksabanu (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE).

Na podstawie przeprowadzonej analizy heterogeniczności badań uznano za wskazane przeprowadzenie metaanalizy wyników dla dabigatranu i rywaroksabanu. Jako zasadne wskazano również przeprowadzenie porównań pośrednich pomimo zidentyfikowanych różnic pomiędzy badaniami dla edoksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu. Należy mieć na uwadze, że uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością. Zasadność podejścia przyjętego w niniejszej analizie potwierdza podejście autorów raportu ERG 2015, w którym przeprowadzono metaanalizę sieciową z wykorzystaniem wszystkich badań włączonych do niniejszej analizy.

Nie odnaleziono badań dot. stosowania rywaroksabanu wyłącznie w profilaktyce wtórnej ZP, w związku z czym wykorzystano wyniki łączone dot. leczenia i profilaktyki ZP z badania EINSTEIN-PE. Porównania pośrednie prowadzono poprzez wspólny komparator – zgodnie z polskimi wytycznymi dot. leczenia i profilaktyki ŻChZZ, acenokumarol i warfaryna mają podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne oraz taką samą skuteczność w zapobieganiu incydentom zakrzepowym, w związku z czym założono, że leki te są równorzędne i w niniejszej analizie traktowano je jako jeden komparator – VKA.

Edoksaban vs antagonisty witaminy K

Wyniki z badania Hokusai-VTE wskazują na brak podstaw do odrzucenia przyjętej hipotezy o nie mniejszej skuteczności edoksabanu w porównaniu z terapią warfaryną w zakresie częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. pierwszego nawrotu ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ: HR=0,89, 95% CI=(0,70-1,13), p<0,001.

Analiza ilościowa skuteczności wskazuje na brak różnic pomiędzy edoksabanem a warfaryną w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych: pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ; ZP zakończona zgonem; zgon, bez wykluczenia ZP; ZP niezakończona zgonem; wyłącznie ŻŻG.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała brak różnic pomiędzy edoksabanem a warfaryną w zakresie częstości występowania zgonów (m.in. z dowolnej przyczyny i związanych z ŻChZZ), poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz przerwania leczenia. Jednocześnie, wyniki analizy wskazują na niższą częstość występowania niektórych punktów końcowych związanych z krwawieniami w przypadku terapii edoksabanem w porównaniu z terapią warfaryną. W szczególności wykazano niższą częstość występowania pierwszego poważnego lub klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia w przypadku edoksabanu: OR=0,81, 95% CI=(0,70; 0,94), p=0,0054; RD=-1,79 p.p., 95% CI=(-3,04;

-0,53), $p=0,0054$. Uzyskane wyniki wskazują także na niższą częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia w grupie edoksabanu: $OR=0,81$, $95\% CI=(0,73; 0,89)$, $p<0,0001$; $RD=-3,88$ p.p., $95\% CI=(-5,72; -2,05)$, $p<0,0001$. Analiza punktów końcowych dot. zdarzeń niepożądanych wykazała niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z terapią warfaryną: $OR=0,89$, $95\% CI=(0,81; 0,97)$, $p=0,0124$; $RD=-2,53$ p.p., $95\% CI=(-4,51; -0,55)$, $p=0,0124$.

Podsumowując, wyniki analizy wskazują na nie mniejszą skuteczność oraz lepszy profil bezpieczeństwa w przypadku terapii edoksabanem w porównaniu z warfaryną (VKA) w populacji dorosłych pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Edoksaban vs dabigatran

Analiza ilościowa skuteczności, przeprowadzona w oparciu o porównania pośrednie, wykazała brak różnic pomiędzy edoksabanem a dabigatranem w zakresie częstości występowania pierwszego nawrotu ŻChZZ lub zgonu związanego z ŻChZZ; ZP zakończonej zgonem; ZP niezakończonej zgonem; wyłącznie ŻŻG; nawrotu ŻChZZ lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w oparciu o dane uzyskane w całkowitym okresie badania dla obu terapii, wskazują na brak różnic pomiędzy edoksabanem a dabigatranem w zakresie częstości występowania zgonów (m.in. z dowolnej przyczyny i związanych z ŻChZZ), poważnych zdarzeń niepożądanych, ostrych zdarzeń wieńcowych oraz przerwania leczenia. Wyniki porównania wskazują również na niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do trwałego przerwania stosowania badanego leku w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem: $OR=0,59$, $95\% CI=(0,36; 0,97)$; $RD=-2,48$ p.p., $95\% CI=(-4,63; -0,33)$. Uzyskane wyniki wskazują także na wyższą częstość występowania bólu głowy i krwawień w przypadku terapii edoksabanem, odpowiednio: $OR=1,42$, $95\% CI=(1,05; 1,93)$; $RD=1,98$ p.p., $95\% CI=(0,58; 3,38)$ oraz $OR=1,95$, $95\% CI=(1,25; 3,05)$; $RD=2,49$ p.p., $95\% CI=(0,61; 4,37)$.

Wyniki porównania pośredniego edoksabanu z dabigatranem przeprowadzone w okresie stosowania leczenia dla interwencji oraz w całkowitym okresie badania dla komparatora, wskazują na wyższą częstość występowania pierwszego poważnego lub klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia oraz jakiegokolwiek krwawienia w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem (wyłącznie w zakresie miary względnej), odpowiednio: $OR=1,33$, $95\% CI=(1,01; 1,74)$ oraz $OR=1,21$, $95\% CI=(1,02; 1,44)$. Jednocześnie, wyniki porównań wskazują na niższą częstość występowania poważnego krwawienia zakończonego zgonem ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej): $RD=-0,19$ p.p., $95\% CI=(-0,36; -0,03)$. Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa nie wykazała różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

Wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich interpretowano z ostrożnością ze względu na różnice w czasie obserwacji w poszczególnych badaniach oraz ze względu na nieznaczne różnice w definicjach niektórych punktów końcowych. Podsumowując, na podstawie wyników przeprowadzonej analizy można sądzić, że edoksaban i dabigatran mają zbliżony profil skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji dorosłych pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Edoksaban vs rywaroksaban

W przypadku rywaroksabanu dostępne badania prowadzone były osobno w populacji pacjentów z ŻŻG (EINSTEIN-DVT) i pacjentów z ZP (EINSTEIN-PE). Wszystkie wyniki dot. bezpieczeństwa edoksabanu przedstawione zostały dla populacji łączonej (ŻŻG i ZP) w związku z czym podstawową analizę prowadzono z wykorzystaniem wyników metaanaliz badań dla rywaroksabanu. Dla niektórych punktów końcowych wyniki dot. rywaroksabanu dostępne były wyłącznie w badaniu EINSTEIN-PE – w niniejszej analizie przeprowadzono dla nich dodatkowe porównania pośrednie, przy czym ich wyniki interpretowano z ostrożnością mając na uwadze znaczącą różnicę w populacji włączonych pacjentów.

Analiza ilościowa skuteczności, przeprowadzona w oparciu o porównania pośrednie, wykazała brak różnic pomiędzy edoksabanem a rywaroksabanem w zakresie częstości występowania następujących punktów

końcowych: pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ; ZP zakończona zgonem; zgon, bez wykluczenia ZP; ZP niezakończona zgonem; wyłącznie ZŻG; nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w oparciu o dane uzyskane w populacji łączonej i w całkowitym okresie badania dla obu terapii, wskazują na brak różnic pomiędzy edoksabanem a rywaroksabanem w zakresie częstości występowania zgonów (m.in. z dowolnej przyczyny) i poważnych zdarzeń niepożądanych. Wyniki porównania pośredniego wskazują na niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem: OR=0,86, 95% CI=(0,76; 0,99); RD=-3,53 p.p., 95% CI=(-6,34; -0,72). Uzyskane wyniki wskazują także na wyższą częstość występowania przerwania leczenia ogółem oraz przerwania leczenia z powodu wycofania zgody w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem, odpowiednio: OR=1,35, 95% CI=(1,04; 1,73); RD=2,34 p.p., 95% CI=(0,61; 4,07) oraz OR=2,00, 95% CI=(1,17; 3,41); RD=2,05 p.p., 95% CI=(0,97; 3,13).

Wyniki porównania pośredniego edoksabanu (populacja łączona) z rywaroksabanem (populacja łączona) przeprowadzone w okresie stosowania leczenia dla interwencji oraz w całkowitym okresie badania dla komparatora, wskazują na wyższą częstość występowania poważnego krwawienia ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej): RD=0,76 p.p., 95% CI=(0,04; 1,48). Jednocześnie, wyniki porównania pośredniego wskazują na niższą częstość występowania następujących zdarzeń w przypadku terapii edoksabanem: poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem [RD=-0,19 p.p., 95% CI=(-0,36; -0,03)]; klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie [RD=-1,69 p.p., 95% CI=(-3,24; -0,14)]; zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku [RD=-1,24 p.p., 95% CI=(-2,34; -0,14)]; zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów [OR=0,74, 95% CI=(0,61; 0,89); RD=-4,37 p.p., 95% CI=(-7,05; -1,69)]; krwawienie z nosa [OR=0,73, 95% CI=(0,57; 0,94); RD=-1,92 p.p., 95% CI=(-3,32; -0,52)]. Uzyskane wyniki porównań pośrednich nie wykazały różnic pomiędzy edoksabanem a rywaroksabanem w zakresie częstości występowania pierwszego poważnego lub klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia.

Wyniki porównania pośredniego edoksabanu (populacja łączona) z rywaroksabanem (pacjenci z ZP) nie wykazała różnic pomiędzy porównywanymi terapiami dla wszystkich analizowanych punktów końcowych (bez względu na okres analizy wyników), w tym m.in. ostrych zdarzeń wieńcowych.

Wyniki porównań pośrednich edoksabanu i rywaroksabanu interpretowano z ostrożnością ze względu na różnice w okresie raportowania wyników, nieznaczne różnice w definicjach i w populacji pacjentów w przypadku niektórych punktów końcowych. Podsumowując, na podstawie przeprowadzonej analizy można sądzić, że edoksaban i rywaroksaban mają podobny profil skuteczności oraz bezpieczeństwa w populacji dorosłych pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Wnioski

Wyniki analiz przeprowadzonych na podstawie zidentyfikowanych badań pierwotnych wskazują, że oceniana interwencja jest podobna w zakresie skuteczności do terapii dabigatranem, rywaroksabanem i antagonistami witaminy K. Wyniki porównań w zakresie bezpieczeństwa wskazują na lepszy profil w przypadku terapii edoksabanem niż VKA oraz na podobny profil bezpieczeństwa edoksabanu w porównaniu z dabigatranem i rywaroksabanem. Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych są tożsame z wynikami analizy badań pierwotnych. Jak wskazano w raporcie ERG 2015, różnice pomiędzy poszczególnymi NOAC w populacji pacjentów z ZŻG i ZP są subtelne i prawdopodobnie spowodowane przez czynniki losowe.

Spis treści

Streszczenie	4
Skróty i akronimy	13
1 Cel opracowania	15
2 Przegląd systematyczny dla edoksabanu	16
2.1 Metodyka	16
2.1.1 Przegląd opracowań wtórnych dla edoksabanu	16
2.1.2 Przegląd badań pierwotnych dla edoksabanu	20
2.1.3 Komunikaty na temat bezpieczeństwa	23
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla edoksabanu	24
2.2.1 Charakterystyka opracowań wtórnych	26
2.2.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	36
2.2.3 Wyniki opracowań wtórnych	44
2.2.4 Raporty HTA	56
2.3 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla edoksabanu	58
2.3.1 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych	60
2.3.2 Charakterystyka badań pierwotnych	61
3 Przegląd systematyczny dla komparatorów	69
3.1 Metodyka przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów	69
3.1.1 Strategia wyszukiwania	69
3.1.2 Selekcja informacji	69
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	70
3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania	71
3.1.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych	71
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych	72
3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów	73
3.2.1 Charakterystyka badań pierwotnych	75
4 Strategia analizy badań	89
5 Analiza heterogeniczności badań	91
5.1 Synteza ilościowa	92

5.1.1	Edoksaban.....	92
5.1.2	Dabigatran	92
5.1.3	Rywaroksaban.....	94
5.2	Porównania pośrednie.....	96
5.2.1	Edoksaban vs dabigatran.....	96
5.2.2	Edoksaban vs rywaroksaban.....	98
6	Analiza ilościowa skuteczności.....	102
6.1	Edoksaban vs warfaryna.....	103
6.1.1	Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ.....	103
6.1.2	ZP zakończona zgonem.....	105
6.1.3	Zgon, bez wykluczenia ZP	105
6.1.4	ZP niezakończona zgonem	105
6.1.5	Wyłącznie ZŻG.....	106
6.1.6	Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	106
6.2	Dabigatran vs warfaryna.....	107
6.2.1	Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ.....	107
6.2.2	ZP zakończona zgonem.....	110
6.2.3	ZP niezakończona zgonem	110
6.2.4	Objawowa ZŻG	113
6.2.5	Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	116
6.3	Rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA	119
6.3.1	Nawrót ŻChZZ.....	119
6.3.2	ZP zakończona zgonem.....	121
6.3.3	Zgon, bez wykluczenia ZP	123
6.3.4	ZP niezakończona zgonem	125
6.3.5	Nawrót ZŻG.....	127
6.3.6	Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	129
6.4	Porównania pośrednie.....	131
6.4.1	Edoksaban vs dabigatran.....	131
6.4.2	Edoksaban vs rywaroksaban.....	133

7	Analiza bezpieczeństwa	136
7.1	Edoksaban vs warfaryna	138
7.1.1	Zgony	138
7.1.2	Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne, krwawienie	140
7.1.3	Poważne krwawienie	142
7.1.4	Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie	145
7.1.5	Jakiegokolwiek krwawienie	145
7.1.6	Poważne zdarzenia niepożądane	145
7.1.7	Zdarzenia niepożądane	148
7.1.8	Zdarzenia sercowo-naczyniowe	150
7.1.9	Przerwanie leczenia	152
7.1.10	Korzyści kliniczne netto obejmujące nawrót ŻChZZ oraz poważne krwawienie	154
7.1.11	Złożony punkt końcowy obejmujący: nawrót ŻChZZ, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, zatorowość obwodowa niezakończona zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	154
7.2	Dabigatran vs warfaryna	155
7.2.1	Zgony	155
7.2.2	Poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie	159
7.2.3	Poważne krwawienie	161
7.2.4	Jakiegokolwiek krwawienie	164
7.2.5	Poważne zdarzenia niepożądane	166
7.2.6	Zdarzenia niepożądane	168
7.2.7	Zdarzenia sercowo-naczyniowe	174
7.2.8	Przerwanie leczenia	176
7.3	Rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA	179
7.3.1	Zgony	179
7.3.2	Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie	182
7.3.3	Poważne krwawienie	184
7.3.4	Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie	188
7.3.5	Poważne zdarzenia niepożądane	190

7.3.6	Zdarzenia niepożądane.....	192
7.3.7	Zdarzenia sercowo-naczyniowe.....	198
7.3.8	Przerwanie leczenia.....	200
7.3.9	Korzyści kliniczne netto obejmujące nawrót ŻChZZ oraz poważne krwawienie 204	
7.4	Porównania pośrednie.....	206
7.4.1	Edoksaban vs dabigatran.....	206
7.4.2	Edoksaban vs rywaroksaban.....	211
8	Jakość życia.....	219
9	Dyskusja.....	220
9.1	Dostępne dane.....	220
9.2	Wyniki.....	221
9.2.1	Edoksaban vs antagonisty witaminy K.....	222
9.2.2	Edoksaban vs dabigatran.....	225
9.2.3	Edoksaban vs rywaroksaban.....	228
9.2.4	Opracowania wtórne.....	232
9.2.5	Podsumowanie wyników.....	235
10	Ograniczenia.....	238
11	Wnioski.....	240
12	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....	241
12.1	Edoksaban.....	241
12.2	Komparatory.....	243
13	Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	247
13.1	Badania pierwotne – edoksaban.....	247
13.2	Badania pierwotne – komparatory.....	248
13.3	Opracowania wtórne.....	250
14	Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....	252
14.1	Badania pierwotne – edoksaban.....	252
14.2	Badania pierwotne – komparatory.....	257
14.3	Opracowania wtórne.....	259

15	Aneks 4. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych, aktualne na dzień 07.07.2016 r.....	271
16	Aneks 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	272
17	Aneks 6. Skala Jadad	274
	Spis tabel.....	275
	Spis rycin	280
	Piśmiennictwo	285

Skróty i akronimy

ALAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b.i.d.	dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i>)
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
DOAC	bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. <i>direct oral anticoagulants</i>)
DTI	bezpośrednie inhibitory trombiny (ang. <i>oral direct thrombin inhibitors</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FE	model efektów stałych (ang. <i>fixed effects model</i>)
GGN	górną granicę normy
HDCz	heparyna drobnocząsteczkowa
HNF	heparyna niefrakcjonowana
HR	iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i>)
INAHTA	<i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
iXa	inhibitory czynnika Xa (ang. <i>oral factor Xa inhibitors</i>)
m.c.	masa ciała
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIHR	<i>National Institute for Health Research</i>
NOAC	nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. <i>novel oral anticoagulants</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
q.d.	raz dziennie (łac. <i>quaque die</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RE	model efektów losowych (ang. <i>random effects model</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)

TSOAC	doustne antykoagulanty celowane (ang. <i>target-specific oral anticoagulants</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VKA	antagonista witaminy K (ang. <i>vitamin K antagonists</i>)
ZP	zatorowość płucna
ZŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania edoksabanu (preparat Lixiana®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Lixiana® w dawkach 30 mg i 60 mg, w opakowaniach po 30 tabletek.

Schemat PICO, opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD 2016] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej, przedstawiono poniżej (Tab. 1).

Tab. 1. Kontekst kliniczny według schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli z żylną chorobą zatorowo-zakrzepową (zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną) lub ryzykiem nawrotu tej choroby
Rodzaj interwencji (I)	edoksaban (Lixiana®)
Komparator (C)	podstawowe: <ul style="list-style-type: none">dabigatran – leczenie i profilaktyka ZŻG i ZPrywaroksaban – leczenie ZŻG oraz profilaktyka ZŻG i ZP dodatkowy: <ul style="list-style-type: none">antagonisty witaminy K (warfaryna, acenokumarol) – leczenie i profilaktyka ZŻG i ZP
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">pierwszy nawrót żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) lub zgon związany z ŻChZZ;ZP zakończona zgonem;zgon, bez wykluczenia ZP;ZP niezakończona zgonem, z lub bez ZŻG;ZŻG; Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">poważne krwawienie zakończone zgonem;poważne krwawienie niezakończony zgonem;jakikolwiek krwawienie;zdarzenia niepożądane występujące w trakcie stosowanego leczenia,poważne zdarzenia niepożądane,poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii;zdarzenie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania terapii. Jakość życia

2 Przegląd systematyczny dla edoksabanu

2.1 Metodyka

2.1.1 Przegląd opracowań wtórnych dla edoksabanu

Poszukiwano przeglądów systematycznych oraz niezależnych raportów HTA dotyczących stosowania edoksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

2.1.1.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2009] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 12.1. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) przeszukano również strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych, przede wszystkim zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*):

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

2.1.1.2 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (E.R., I.L.). Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 2.1.1.3) z przeglądu systematycznego. Selekcję opracowań wtórnych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a

następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, niemieckim, francuskim i polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE: 21.03.2016 r.

2.1.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy klinicznej włączono opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
 - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania);
 - wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych, w tym co najmniej jednej spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- publikacja dotyczyła edoksabanu oraz co najmniej jednego komparatora wskazanego w PICO, tj. dabigatranu, rywaroksabanu lub antagonisty witaminy K;
- publikacja dotyczyła populacji dorosłych pacjentów z żylną chorobą zatorowo-zakrzepową (zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną) lub ryzykiem nawrotu tej choroby;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych (przy czym przedstawiono osobne wyniki dla porównania edoksabanu z co najmniej jednym z ww. komparatorów):
 - ocena skuteczności:
 - pierwszy nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) lub zgon związany z ŻChZZ;
 - ZP zakończona zgonem;
 - zgon, bez wykluczenia ZP;
 - ZP niezakończona zgonem, z lub bez ZZG;
 - ZZG;
 - ocena bezpieczeństwa:
 - poważne krwawienie zakończone zgonem;
 - poważne krwawienie niezakończone zgonem;
 - jakiegokolwiek krwawienie;
 - zdarzenia niepożądane występujące w trakcie stosowanego leczenia,
 - poważne zdarzenia niepożądane,

- poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii;
- zdarzenie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania terapii.
- jakość życia;
- publikacja w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

2.1.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy klinicznej dodatkowo wykluczono prace spełniające następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- listy do redakcji,
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

2.1.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych była prowadzona niezależnie przez dwóch badaczy (E.R., I.L.). Wiarygodność zakwalifikowanych do przeglądu opracowań wtórnych oceniono poprzez sprawdzenie:

- daty odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
- liczby i rodzaju przeszukanych baz danych,
- sposobu przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
- liczby badaczy biorących udział w selekcji badań,
- sposobu przedstawienia etapów selekcji badań,
- rodzaju włączonych badań,
- sposobu porównania interwencji, wykorzystanych metod statystycznych,
- deklaracji konfliktu interesów,
- źródła finansowania pracy.

Podsumowanie wiarygodności opracowań wtórnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2.2.2.

2.1.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane ekstrahowano z opracowań wtórnych przy użyciu uprzednio przygotowanego formularza przez jednego z autorów opracowania (E.R.). Następnie ekstrahowane dane sprawdzane były niezależnie przez innego badacza (J.J-L.) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dotyczących charakterystyki opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:

- populację,
- interwencje,
- rodzaj badań,
- oceniane punkty końcowe.
- dotyczących wiarygodności opracowań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
 - liczba i rodzaj przeszukanych baz danych,
 - sposób przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
 - liczba badaczy biorących udział w selekcji badań,
 - sposób przedstawienia etapów selekcji badań,
 - rodzaj włączonych badań,
 - sposób porównania interwencji, wykorzystane metody statystyczne,
 - deklaracja konfliktu interesów,
 - źródła finansowania pracy.
- wybrane wyniki dotyczące analizowanej interwencji lub komparatorów pokazujące ich:
 - skuteczność,
 - bezpieczeństwo.
- wnioski autorów opracowania.

2.1.2 Przegląd badań pierwotnych dla edoksabanu

Poszukiwano badań pierwotnych dotyczących stosowania edoksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

2.1.2.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2009] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 12.1. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestrów badań klinicznych:

- clinicaltrials.gov,
- clinicaltrialsregister.eu

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

2.1.2.2 Selekcja informacji

Selekcję badań na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadziło dwóch badaczy (E.R., I.L.) w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 2.1.2.3). Selekcję prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, niemieckim, francuskim i polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE: 21.03.2016 r.

Selekcji badań dostępnych na stronie clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 2.1.2.3), dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (E.R., J.J-L.). Data ostatniej aktualizacji przeglądu rejestrów badań klinicznych: 07.06. 2016 r.

2.1.2.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: dorośli z żylną chorobą zatorowo-zakrzepową (zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną) lub ryzykiem nawrotu tej choroby;
- interwencja (dawkowanie zgodnie z ChPL): edoksaban;
- komparator (dawkowanie zgodnie z ChPL):
 - podstawowe:
 - dabigatran;
 - rywaroksaban;
 - dodatkowy:
 - antagonisty witaminy K (warfaryna, acenokumarol);
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - ocena skuteczności:
 - pierwszy nawrót żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) lub zgon związany z ŻChZZ;
 - ZP zakończona zgonem;
 - zgon, bez wykluczenia ZP;
 - ZP niezakończona zgonem, z lub bez ZZG;
 - ZZG;
 - ocena bezpieczeństwa:
 - poważne krwawienie zakończone zgonem;
 - poważne krwawienie niezakończony zgonem;
 - jakiegokolwiek krwawienie;
 - zdarzenia niepożądane występujące w trakcie stosowanego leczenia,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii;
 - zdarzenie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania terapii;
 - jakość życia;
- metodyka badania:
 - opublikowane, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania pierwotne przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych (w przypadku grup skrzyżowanych, jeżeli była taka możliwość, analizowano dane z pierwszego okresu badania, tj. do momentu skrzyżowania);
 - badania nierandomizowane z grupą kontrolną;
 - badania niekontrolowane;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;

- w przypadku badań dostępnych na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* włączano badania z opublikowanymi wynikami (wyniki opublikowane na stronie internetowej lub jako osobna publikacja);
- publikacja w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

2.1.2.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 2.1.2.3 oraz dodatkowo z uwagi na:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i poglądowe;
 - listy do redakcji;
 - opisy przypadków;
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne;
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania);
 - badania opublikowane jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

2.1.2.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań (ryzyko błędu systematycznego) oceniono opisowo wg Cochrane (por. rozdz. 16) oraz przy użyciu skali Jadad (por. rozdz. 17).

Publikacje oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (E.R., I.L.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku [AOTMiT 2009], por. Tab. 2.

Tab. 2. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg. wytycznych AOTMiT.

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</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudo-randomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową 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.

2.1.2.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (E.R.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (J.J-L.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

2.1.3 Komunikaty na temat bezpieczeństwa

Sprawdzono komunikaty na temat bezpieczeństwa edoksabanu skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- EMA/ EudraVigilance,

- FDA/MedWatch,
- DrugLib.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 07.07.2016 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa edoksabanu przedstawiono w rozdz. 15.

2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla edoksabanu

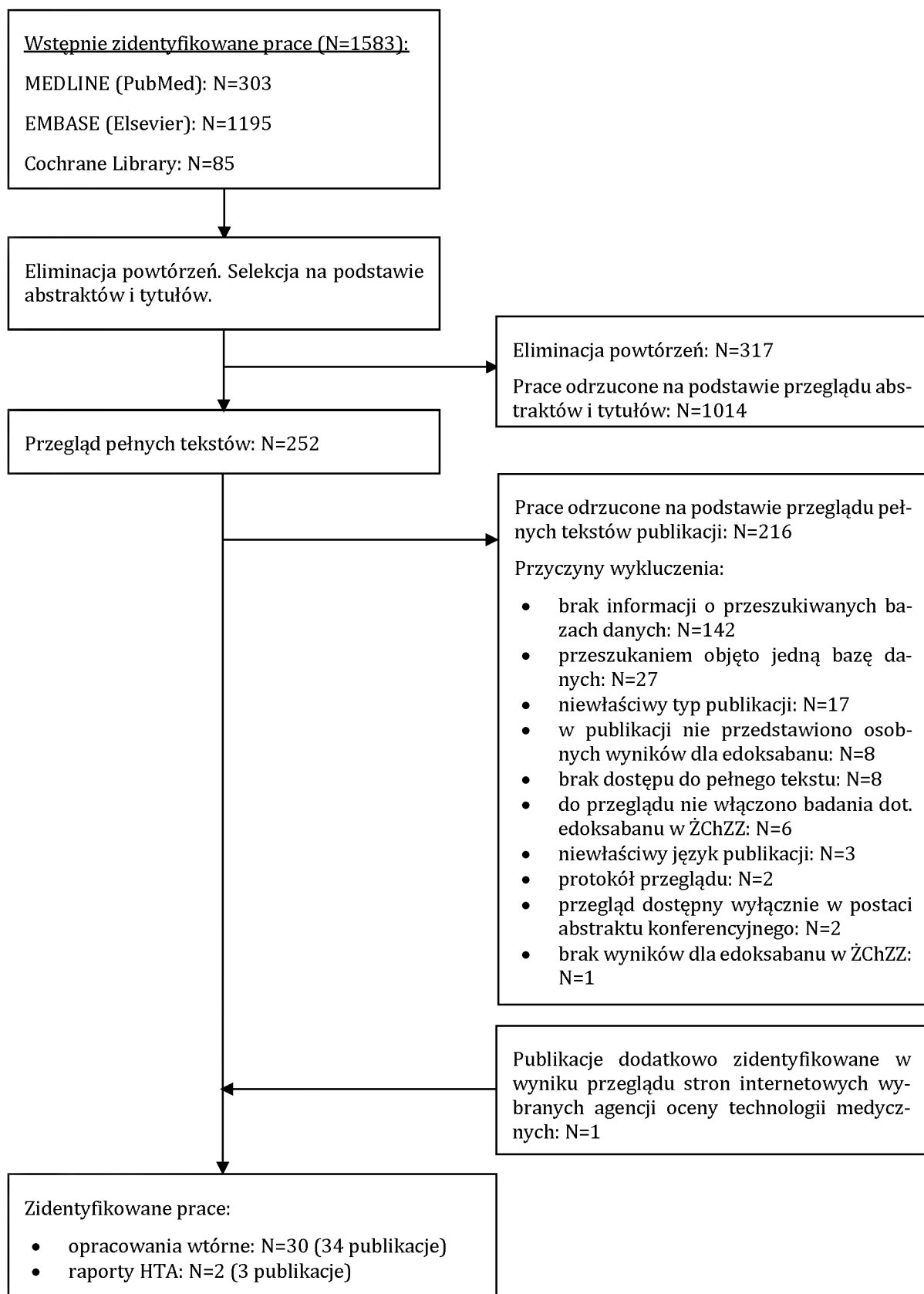
W ramach przeglądu systematycznego dot. opracowań wtórnych dla edoksabanu oceniono wstępnie 1583 artykuły pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu 317 powtórzeń zidentyfikowano 252 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.1.1.3). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 216 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu. W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo 1 raport HTA dot. analizowanej interwencji, tj. edoksabanu, w leczeniu i prewencji ŻChZZ u dorosłych.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono 30 opracowań wtórnych (34 publikacje) oraz 2 raporty HTA (3 publikacje). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 13.3 oraz 14.3.

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Ryc. 1).

Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych i raportów HTA, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Ryc. 1. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla edoksabanu – opracowania wtórne (diagram QUOROM).



2.2.1 Charakterystyka opracowań wtórnych

Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono trzydzieści opracowań wtórnych dotyczących stosowania edoksabanu w leczeniu i prewencji ŻChZZ u dorosłych.

Wszystkie zidentyfikowane opracowania wtórne dostępne były w postaci publikacji pełnotekstowej. W ośmiu spośród włączonych prac (Devabhakthuni 2015, Metzger 2015, Minor 2014, Morrill 2015, Shirley 2015, Streiff 2016, Wells 2014, Wu 2014) osobno przedstawiono i omówiono wyniki z poszczególnych badań, w dwóch opracowaniach (Kang 2014, Mantha 2015) przedstawiono wyniki porównań pośrednich metodą Buchera, w dwóch opracowaniach (Castellucci 2014, Cohen 2015) przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej i w jednym (Sardar 2015) przedstawiono wyniki metaanaliz oraz porównań pośrednich metodą Buchera. W pozostałych opracowaniach wtórnych wyniki przedstawiono w postaci metaanaliz.

Charakterystykę włączonych opracowań wtórnych uwzględniającą cel badania oraz stosowane przez autorów kryteria włączenia badań przedstawiono poniżej (por. Tab. 3).

Tab. 3. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Caldeira 2015a	ocena ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego związanego z terapią NOAC	pacjenci leczeni NOAC	interwencja: NOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban) komparator: aktywna kontrola, placebo	randomizowane badania kliniczne fazy III	<ul style="list-style-type: none"> • poważne krwawienie z przewodu pokarmowego 	metaanaliza
Caldeira 2015b	ocena ryzyka zgonów związanych z krwawieniami związanymi z NOAC u pacjentów wymagających długoterminowego leczenia przeciwzakrzepowego	pacjenci z migotaniem przedsionków lub ŻChZZ	interwencja: NOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban) komparator: VKA, HDCz/VKA	randomizowane badania kliniczne fazy III	<ul style="list-style-type: none"> • zgony związane z krwawieniami 	metaanaliza
Castellucci 2014	podsumowanie i porównanie skuteczności i bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem terapii przeciwzakrzepowej w leczeniu ŻChZZ	pacjenci z obiektywnie potwierdzoną objawową, ostrą ŻChZZ (ZŻG kończyn dolnych lub ZP)	Interwencja (≥2 spośród): HNF/VKA, HDCz/VKA, fondaparynuks/VKA, HDCz/dabigatran, HDCz/edoksaban, rywaroksaban, apiksaban, HDCz	prospektywne, randomizowane badanie kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • nawrót ŻChZZ • poważne krwawienie 	metaanaliza sieciowa
Chai-Adisaksopha 2014	ocena wpływu powikłań związanych z krwawieniami związanymi z TSOAC w porównaniu z VKA u pacjentów z ŻChZZ lub migotaniem przedsionków	dorosli (≥18 lat) pacjenci, którzy stosowali TSOAC w leczeniu ŻChZZ (ZŻG lub ZP) lub udaru i prewencji migotania przedsionków	interwencja: TSOAC (apiksaban, betriksaban, dabigatran, dareksaban, edoksaban, rywaroksaban) komparator: VKA, HDCz/VKA	randomizowane badania kliniczne fazy III	<ul style="list-style-type: none"> • poważne krwawienie • krwawienie zakończone zgonem • krwawienie wewnętrzczaszkowe • klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie • jakiegokolwiek krwawienie • krwawienie z przewodu pokarmowego 	metaanaliza

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Chai-Adisaksopha 2015	oszacowanie punktów końcowych związanych ze zgonami u pacjentów leczonych DOAC w porównaniu z warfaryną lub innym VKA	dorośli (≥ 18 lat) stosujący DOAC (≥ 3 mies.) w leczeniu ŻChZZ lub prewencji udaru/zatorowości systemowej związanej z niezastawkowym migotaniem przedsionków	interwencja: TSOAC (apiksaban, betriksaban, dabigatran, dareksaban, edoksaban, rywaroksaban) komparator: warfaryna, inny VKA	randomizowane badania kliniczne fazy III	<ul style="list-style-type: none"> krwawienie zakończone zgonem poważne krwawienie zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych zgon z dowolnej przyczyny 	metaanaliza
Cohen 2015	przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa porównująca skuteczność i bezpieczeństwo NOAC w leczeniu początkowym i długoterminowym oraz w profilaktyce wtórnej ŻChZZ	dorośli (≥ 18 lat) z obiektywnie potwierdzoną ŻChZZ (ZZG lub ZP), którzy otrzymali leczenie początkowe lub długoterminowe w następstwie ostrego epizodu ŻChZZ; pacjenci, którzy otrzymali leczenie przedłużone we wtórnej prewencji ŻChZZ nie kwalifikowali się do włączenia	interwencja: apiksaban, edoksaban, dabigatran, rywaroksaban komparator: warfaryna, VKA	prospektywne, randomizowane badania kliniczne fazy III; badania podwójnie zaślepienie lub otwarte	<ul style="list-style-type: none"> nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ poważne krwawienie klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie zgon z dowolnej przyczyny 	metaanaliza sieciowa
Devabhakthuni 2015	przegląd dowodów klinicznych dot. stosowania TSOAC w leczeniu i profilaktyce ŻChZZ	dorośli (≥ 18 lat) pacjenci z ŻChZZ	interwencja: edoksaban, betriksaban, dareksaban, eribaksaban, letaksaban, TAK-442, LY517717, TTP889	badania kliniczne fazy II lub III	brak informacji	osobno przedstawiono wyniki z poszczególnych badań
Di Minno 2015a	ocena wpływu masy ciała na skuteczność i bezpieczeństwo DOAC	pacjenci z ostrą ŻChZZ	interwencja: DOAC (apiksaban dabigatran, edoksaban, rywaroksaban) komparator: VKA	randomizowane badania kliniczne	punkty końcowe dot. skuteczności lub bezpieczeństwa przedstawione w zależności od masy ciała pacjenta (niska, normalna, wysoka m.c.)	metaanaliza

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Di Minno 2015b	przegląd systematyczny i metaanaliza wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa DOAC w populacji pacjentów z ŻChZZ (samoistną lub nie)	pacjenci z ostrą ŻChZZ	interwencja: DOAC komparator: VKA	randomizowane badania kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie 	metaanaliza
Gómez-Outes 2014	oszacowanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa DOAC w porównaniu ze standardową terapią ostrej ŻChZZ	pacjenci z ostrą ŻChZZ	interwencja: DOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban) komparator: terapia standardowa ŻChZZ (VKA, HDCz, HNF)	randomizowane badania kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> nawrót objawowej ŻChZZ (nawrót lub nowy epizod objawowej ŻŻG lub objawowej ZP) poważne krwawienie nawrót ŻŻG nawrót ZP niezakończony zgonem zgon związany z ŻChZZ krwawienie zakończone zgonem krwawienie wewnętrzne klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie zgon z dowolnej przyczyny ostre zespoły wieńcowe korzyści kliniczne netto 	metaanaliza

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Kakkos 2014	przegląd skuteczności i bezpieczeństwa NOAC w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ	pacjenci stosujący NOAC w leczeniu lub prewencji wtórnej ŻChZZ	interwencja: NOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban)	randomizowane badania kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność bezpieczeństwo korzyści kliniczne netto 	metaanaliza
Kang 2014	porównanie skuteczności i bezpieczeństwa NOAC w leczeniu ostrej ŻChZZ	pacjenci z ostrą ŻChZZ leczeni NOAC	interwencja: NOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban)	randomizowane badania kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> zgony nawrót ŻChZZ nawrót ZZG nawrót ZP poważne krwawienie 	porównania pośrednie metodą Buchera
Larsen 2014	ocena względnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania NOAC w leczeniu pacjentów z ŻChZZ i nowotworem	pacjenci z ostrą objawową ŻChZZ	interwencja: NOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban) komparator: VKA	randomizowane badania kliniczne fazy III	<ul style="list-style-type: none"> nawrót ŻChZZ poważne krwawienie udar lub zatorowość systemowa krwotok śródmózgowy udar niedokrwienny udar krwotoczny zgon z dowolnej przyczyny 	metaanaliza
Li 2014	porównanie bezpieczeństwa edoksabanu i terapii standardowej VKA (warfaryny), z uwzględnieniem krwawień i zgonów	pacjenci stosujący edoksaban lub warfarynę	interwencja: edoksaban komparator: warfaryna	prospektywne, randomizowane badania kliniczne; terapia ≥3 mies.	<ul style="list-style-type: none"> krwawienie zgony 	metaanaliza
Loffredo 2015	ocena skuteczności i bezpieczeństwa NOAC w porównaniu z warfaryną w populacji pacjentów z ostrą ŻChZZ	pacjenci z ostrą ŻChZZ	interwencja: NOAC komparator: warfaryna	prospektywne, randomizowane badania kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> nawrót ŻChZZ zgon z dowolnej przyczyny zawał mięśnia sercowego poważne krwawienia 	metaanaliza

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Mantha 2015	porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu, dabigatranu, edoksabanu i rywaroksabanu w leczeniu ostrej ŻChZZ	pacjenci z ostrą ŻChZZ	interwencja: NOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban) komparator: warfaryna	randomizowane badania kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • nawrót ŻChZZ • poważne krwawienie • zgony • poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie 	porównania pośrednie metodą Buchera
Metzger 2015	podsumowanie dostępnej literatury i wytycznych dot. stosowania NOAC	pacjenci z prewencją udaru w migotaniu przedsionków lub ŻChZZ	interwencja: NOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban)	randomizowane badania kliniczne fazy III	brak informacji	osobno przedstawiono wyniki z poszczególnych badań
Minor 2014	przegląd dostępnej literatury i ocena potencjalnego znaczenia klinicznego edoksabanu w prewencji udaru w migotaniu przedsionków oraz w leczeniu ZZG i ZP	pacjenci z prewencją udaru w migotaniu przedsionków lub leczeni z powodu ŻChZZ	interwencja: edoksaban	badania kliniczne fazy II lub III; badania dot. farmakokinetyki i farmakodynamiki	brak informacji	osobno przedstawiono wyniki z poszczególnych badań
Morrill 2015	podsumowanie zaleceń dot. stosowania TSOAC na podstawie zidentyfikowanych badań dot. dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów, w tym z zaburzeniami wątroby lub nerek, otyłych lub starszych	dorośli, osoby zdrowe lub szczególne populacje pacjentów	interwencja: TSOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban)	randomizowane badania kliniczne	brak informacji	osobno przedstawiono wyniki z poszczególnych badań

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Robertson 2015a	ocena efektywności doustnych NOAC (DTI i iXa) w leczeniu ZZG	pacjenci z potwierdzoną ZZG	interwencja: doustna terapia DTI (np. dabigatran, ksymelagatran), iXa (np. apiksaban, edoksaban, rywaroksaban) lub innym lekiem przeciwkrzepliwym (np. HDCz, HNF, VKA)	randomizowane badania kliniczne; terapia ≥ 3 mies.	<ul style="list-style-type: none"> • nawrót ŻChZZ • ZP (zakończona lub niezakończona zgonem) • zgon z dowolnej przyczyny • zespół pozakrzepowy • zdarzenia niepożądane • HRQoL 	metaanaliza
Robertson 2015b	ocena efektywności doustnych NOAC (DTI i iXa) w leczeniu długoterminowym ZP	pacjenci z potwierdzoną ZP	interwencja: doustna terapia DTI (np. dabigatran, ksymelagatran), iXa (np. apiksaban, edoksaban, rywaroksaban) lub innym lekiem przeciwkrzepliwym (np. HDCz, HNF, VKA)	randomizowane badania kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • nawrót ZP • nawrót ŻChZZ • potwierdzona ZZG • zgon z dowolnej przyczyny • zdarzenia niepożądane • HRQoL 	metaanaliza
Sardar 2015	ocena ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia związana ze stosowaniem NOAC	profilaktyka przeciwzakrzepowa po operacji stawu biodrowego lub kolanowego, leczenie ostrej ŻChZZ lub ZP, terapia długoterminowa ŻChZZ, profilaktyka zatorowości/udaru w migotaniu przedsionków, ostre zespoły wieńcowe, profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych	interwencja: NOAC (apiksaban, dabigatran, dareksaban, edoksaban, rywaroksaban) komparator: dowolny lek aktywny farmakologicznie, placebo	randomizowane badania kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • poważne krwawienie 	metaanaliza i porównania pośrednie metodą Buchera

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Sharma 2015	ocena skuteczności i wyników dot. krwawień w populacji pacjentów ≥ 75 lat stosujących DOAC w porównaniu z VKA	pacjenci w wieku ≥ 75 lat z ostrą ŻChZZ (ZZG lub ZP) lub prewencją udaru w migotaniu przedsionków	interwencja: DOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban) komparator: VKA	randomizowane badania kliniczne fazy II lub III; czas obserwacji ≥ 3 mies.	<ul style="list-style-type: none"> • udar lub zatorowość systemowa • nawrót ŻChZZ • poważne krwawienie • krwawienie z przewodu pokarmowego • krwawienie wewnętrzczaszkowe • klinicznie istotne krwawienie • krwawienie zakończone zgonem 	metaanaliza
Shirley 2015	przegląd właściwości farmakologicznych edoksabanu oraz jego bezpieczeństwa i skuteczności w leczeniu i prewencji nawrotów ŻChZZ	pacjenci z ZZG lub ZP	interwencja: edoksaban	badania porównawcze	<ul style="list-style-type: none"> • dane farmakokinetyczne • dane farmakodynamiczne 	osobno przedstawiono wyniki z poszczególnych badań
Skaistis 2015	oszacowanie ryzyka wystąpienia krwawienia zakończonego zgonem po wystąpieniu poważnego krwawienia w trakcie terapii NOAC lub VKA	dorośli (≥ 18 lat) pacjenci z migotaniem przedsionków lub ostrą ŻChZZ, ze wskazaniem do profilaktyki przeciwzakrzepowej udaru i zatorowości systemowej w migotaniu lub w leczeniu ostrej ŻChZZ	interwencja: NOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban) komparator: VKA	randomizowane badania kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • poważne krwawienie • krwawienie zakończone zgonem • poważne krwawienie wewnętrzczaszkowe • krwawienie wewnętrzczaszkowe zakończone zgonem • krwawienie pozaczaszkowe zakończone zgonem 	metaanaliza
Streiff 2016	opracowanie wytycznych dot. diagnostyki i leczenia ŻChZZ	pacjenci z ŻChZZ (ZZG lub ZP)	interwencja: leki przeciwzakrzepowe	brak informacji	brak informacji	osobno przedstawiono wyniki z poszczególnych badań

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Van der Hulle 2014	ocena skuteczności i bezpieczeństwa NOAC w porównaniu z VKA w populacji pacjentów z ŻChZZ	dorośli (≥18 lat) pacjenci z ŻChZZ (ZZG lub ZP)	interwencja: NOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban) komparator: HDCz/VKA	randomizowane badania kliniczne lub wtórna analiza danych z RCT; czas obserwacji ≥6 mies.	<ul style="list-style-type: none"> • nawrót ŻChZZ • poważne krwawienie • klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie • zgony 	metaanaliza
Vedovati 2015	ocena skuteczności i bezpieczeństwa DOAC w populacji pacjentów z ŻChZZ i nowotworem	pacjenci z ŻChZZ i aktywnym nowotworem	interwencja: DOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban) komparator: VKA	randomizowane badania kliniczne fazy II lub III	<ul style="list-style-type: none"> • nawrót ŻChZZ • krwawienie 	metaanaliza
Wells 2014	przegląd etiologii ŻChZZ oraz 3 faz leczenia ŻChZZ: ostrej (pierwsze 5-10 dni), długoterminowej (od końca fazy ostrej do 3-6 mies.), przedłużonej (powyżej 3-6 mies.)	pacjenci z ŻChZZ	brak informacji	przeglądy literatury; metaanalizy (opublikowane w ciągu ostatnich 15 lat); randomizowane badania kliniczne; badania kliniczne	brak informacji	osobno przedstawiono wyniki z poszczególnych badań
Wu 2014	ocena częstości występowania i nawrotu ŻChZZ lub poważnego krwawienia oraz związanych z nimi zgonów w trakcie początkowych miesięcy terapii ŻChZZ	dorośli (≥18 lat) pacjenci z ŻChZZ leczeni DOAC przez ≥3 mies. z obiektywnie potwierdzonym epizodem ZZG lub ZP	interwencja: DOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban) komparator: heparyna/VKA	randomizowane badania kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> • nawrót ŻChZZ • poważne krwawienie • zgon związany z krwawieniem • zgon związany z ŻChZZ 	osobno przedstawiono wyniki z poszczególnych badań

DOAC – bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. *direct oral anticoagulants*);

DTI – bezpośrednie inhibitory trombiny (ang. *oral direct thrombin inhibitors*);

HDCz – heparyna drobnocząsteczkowa;

HNF – heparyna niefrakcjonowana;

iXa – inhibitory czynnika Xa (ang. *oral factor Xa inhibitors*);

NOAC – nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. *novel oral anticoagulants*);

TSOAC – doustne antykoagulanty celowane (ang. *target-specific oral anticoagulants*);

VKA – antagonisty witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*);

ZP – zatorowość płucna;

ZŻG – zakrzepica żył głębokich;

ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

2.2.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu przedstawiona została poniżej.

We wszystkich zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych przedstawiono informację na temat przeszukanych baz danych oraz daty odcięcia. W 16 przeglądach systematycznych (Caldeira 2015a, Caldeira 2015b, Castellucci 2014, Chai-Adisaksopha 2014, Kang 2014, Larsen 2014, Li 2014, Loffredo 2015, Mantha 2015, Robertson 2015a, Robertson 2015b, Sardar 2015, Sharma 2015, Skaistis 2015, Van der Hulle 2014, Vedovati 2015) przedstawiono pełną strategię przeszukiwania co najmniej jednej bazy danych, w 10 opracowaniach (Chai-Adisaksopha 2015, Devabhakthuni 2015, Di Minno 2015a, Gómez-Outes 2014, Kakkos 2014, Minor 2015, Morrill 2015, Shirley 2015, Streiff 2016, Wu 2014) podano słowa kluczowe wykorzystane do przeszukiwania baz danych, zaś w pozostałych opracowaniach nie przedstawiono informacji na temat strategii przeszukiwania baz danych. W 6 spośród włączonych opracowań wtórnych (Metzger 2015, Minor 2015, Morrill 2015, Shirley 2015, Streiff 2016, Wells 2014) nie przedstawiono informacji ilu autorów prowadziło selekcję badań, w 1 opracowaniu (Skaistis 2015) podano, że selekcja prowadzona była przez jednego z autorów, natomiast w pozostałych przeglądach selekcja prowadzona była przez co najmniej dwóch autorów. W 7 opracowaniach (Devabhakthuni 2015, Metzger 2015, Minor 2015, Morrill 2015, Shirley 2015, Streiff 2016, Wells 2014) nie opisano etapów selekcji badań. Wszystkie odnalezione opracowania zostały zakwalifikowane do kategorii IA lub IB wg klasyfikacji AOTMiT co świadczy o ich wysokiej jakości.

Szczegółowe informacje dot. oceny wiarygodności poszczególnych opracowań wtórnych (w tym m.in. informacji o liczbie badań włączonych do każdego z przeglądów) przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Badania włączone do przeglądu	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródeł finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTMiT
Caldeira 2015a	VII 2015: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE Cochrane Library SciELO collection Web of Science 	przedstawiono pełną strategię przeszukiwania baz danych	TAK	TAK	23 RCT, w tym 9 dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 2 dabigatran – 4 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	praca nie była finansowana	IA
Caldeira 2015b	XI 2014: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE CENTRAL Web of Science 	przedstawiono pełną strategię przeszukiwania baz danych	TAK	TAK	11 RCT, w tym 6 dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 1 dabigatran – 2 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	brak informacji	IA
Castellucci 2014	28 II 2014: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE (od 1946 r.) EMBASE (od 1947 r.) Cochrane Database of Systematic Review (od 2005 r.) ACP Journal Club (od 1981 r.) Database of Abstract of Reviews of Effects Cochrane Central Register of Controlled Trials Cochrane Methodology Register Health Technology Assessment NHS Economic Evaluation 	przedstawiono pełną strategię przeszukiwania bazy MEDLINE	TAK	TAK	45 RCT, w tym 6 dot. ŻChZZ i NOAC: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 1 dabigatran – 2 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	praca finansowana (różne stypendia i granty)	IA

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Badania włączone do przeglądu	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródeł finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTMiT
Chai-Adisak-sopha 2014	I 2014: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE EMBASE Cochrane Central Register of Controlled Trials clinicaltrials.gov abstrakty konferencyjne (od I 2006) 	przedstawiono pełną strategię przeszukiwania bazy MEDLINE	TAK	TAK	12 RCT, w tym 7 dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 1 dabigatran – 3 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	brak informacji	IA
Chai-Adisak-sopha 2015	VIII 2015: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE EMBASE CENTRAL clinicaltrials.gov abstrakty konferencyjne (od I 2006) 	podano słowa kluczowe	TAK	TAK	13 RCT, w tym 8 dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 1 dabigatran – 3 edoksaban – 1 rywaroksaban – 3 	TAK	brak informacji	IA
Cohen 2015	VI 2014: <ul style="list-style-type: none"> EMBASE (od 1980 r.) MEDLINE OID MEDLINE (od 1946 r.) Cochrane Library (od 1968 r.) abstrakty konferencyjne (2011-2013) 	brak informacji	TAK	TAK	6 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 1 dabigatran – 2 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	praca finansowana (Bristol Myers Squibb i Pfizer)	IA
Devabhak-thuni 2015	VII 2015: <ul style="list-style-type: none"> PubMed/MEDLINE EMBASE 	podano słowa kluczowe	TAK	NIE	8 badań, w tym 1 dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> edoksaban – 1 	TAK	praca nie była finansowana	IB
Di Minno 2015a	V 2014: <ul style="list-style-type: none"> PubMed Web of Science Scopus EMBASE 	podano słowa kluczowe	TAK	TAK	6 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 1 dabigatran – 2 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	praca nie była finansowana	IA

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Badania włączone do przeglądu	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródeł finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTMiT
Di Minno 2015b	IV 2014: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE EMBASE Cochrane SCOPUS ISI Web of Science abstrakty konferencyjne 	brak informacji	TAK	TAK	5 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> dabigatran – 2 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	brak informacji	IA
Gómez-Outes 2014	30 X 2013: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE CENTRAL rejstry badań klinicznych abstrakty konferencyjne strony internetowe agencji regulacyjnych 	podano słowa kluczowe	TAK	TAK	6 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 1 dabigatran – 2 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	praca nie była finansowana	IA
Kakkos 2014	26 III 2014: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE EMBASE Cochrane trial register 	podano słowa kluczowe	TAK	TAK	10 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 2 dabigatran – 4 edoksaban – 1 rywaroksaban – 3 	TAK	praca nie była finansowana	IA
Kang 2014	XI 2014: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE Cochrane Central 	przedstawiono pełną strategię przeszukiwania baz danych	TAK	TAK	6 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 1 dabigatran – 2 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	praca nie była finansowana	IA
Larsen 2014	2 IV 2014: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE (od 1 I 2009) EMBASE (od 1 I 2009) clinicaltrials.gov 	przedstawiono pełną strategię przeszukiwania baz danych	TAK	TAK	4 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> dabigatran – 1 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	praca finansowana (The Obel Family Foundation)	IA

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Badania włączone do przeglądu	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródeł finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTMiT
Li 2014	8 III 2014: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE EMBASE (od 1966 r.) Web of Science (od 1984 r.) 	przedstawiono pełną strategię przeszukiwania baz danych	TAK	TAK	5 RCT, w tym 1 dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> edoksaban – 1 	TAK	praca finansowana (National Natural Science Foundation of China)	IA
Loffredo 2015	30 XII 2013: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE ISI Web of Science SCOPUS Cochrane 	przedstawiono pełną strategię przeszukiwania baz danych	TAK	TAK	7 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 1 dabigatran – 2 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 ksymelagatran – 1 	TAK	brak informacji	IA
Mantha 2015	III 2014: <ul style="list-style-type: none"> PubMed EMBASE clinicaltrials.gov abstrakty konferencyjne 	przedstawiono pełną strategię przeszukiwania baz danych	TAK	TAK	6 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 1 dabigatran – 2 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	brak informacji	IA
Metzger 2015	15-30 VI 2014: <ul style="list-style-type: none"> PubMed Cochrane 	brak informacji	brak informacji	NIE	11 badań, w tym 6 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 1 dabigatran – 2 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	praca nie była finansowana	IB
Minor 2015	II 2015 (od 1998 r.): <ul style="list-style-type: none"> PubMed Cochrane Central Register of Controlled 	podano słowa kluczowe	brak informacji	NIE	5 RCT, w tym 1 dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> edoksaban – 1 	TAK	praca nie była finansowana	IB

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Badania włączone do przeglądu	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródeł finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTMiT
Morrill 2015	IV 2015: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE (od 1996 r.) EMBASE (od 1980 r.) 	podano słowa kluczowe	brak informacji	NIE	24 RCT, w tym 5 dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> dabigatran – 2 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	praca nie była finansowana	IB
Robertson 2015a	I 2015: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE EMBASE CINAHL AMED Cochrane Register of Studies rejstry badań klinicznych 	przedstawiono pełną strategię przeszukiwania baz danych	TAK	TAK	11 RCT dot. ŻŻG: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 2 dabigatran – 2 edoksaban – 2 rywaroksaban – 4 ksymelagatran – 1 	TAK	praca finansowana (rząd Szkocji, NIHR)	IA
Robertson 2015b	I 2015: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE EMBASE CINAHL AMED Cochrane Register of Studies rejstry badań klinicznych 	przedstawiono pełną strategię przeszukiwania baz danych	TAK	TAK	5 RCT dot. ŻP: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 1 dabigatran – 2 edoksaban – 1 rywaroksaban – 1 	TAK	praca finansowana (rząd Szkocji, NIHR)	IA
Sardar 2015	31 X 2013 (od I 2001): <ul style="list-style-type: none"> PubMed Cochrane CENTRAL EMBASE EBSCO Web of Science CINAHL 	przedstawiono pełną strategię przeszukiwania baz danych	TAK	TAK	50 RCT, w tym 8 dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 2 dabigatran – 1 edoksaban – 1 rywaroksaban – 4 	TAK	praca nie była finansowana	IA

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Badania włączone do przeglądu	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródeł finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTMiT
Sharma 2015	1 VI 2014 (od 22 XI 1993): <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE EMBASE CENTRAL rejestry badań klinicznych abstrakty konferencyjne (Web of Science, Scopus, International Pharmaceutical abstracts) 	przedstawiono pełną strategię przeszukiwania baz danych	TAK	TAK	19 RCT, w tym 8 dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 2 dabigatran – 2 edoksaban – 1 rywaroksaban – 3 	TAK	praca finansowana (NIHR)	IA
Shirley 2015	12 X 2015: <ul style="list-style-type: none"> PubMed/MEDLINE (od 1946 r.) EMBASE (od 1996 r.) rejestry badań klinicznych 	podano słowa kluczowe	brak informacji	NIE	1 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> edoksaban – 1 	TAK	praca nie była finansowana	IB
Skaistis 2015	20/21 VIII 2014: <ul style="list-style-type: none"> PubMed CENTRAL Ovid-web rejestry badań klinicznych 	podano słowa kluczowe i przedstawiono pełną strategię przeszukiwania bazy CENTRAL	NIE	TAK	20 RCT, w tym 10 dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 2 dabigatran – 3 edoksaban – 1 rywaroksaban – 4 	TAK	praca nie była finansowana	IA
Streiff 2016	VIII 2014 (od I 2004): <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE EMBASE 	podano słowa kluczowe	brak informacji	NIE	16 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 2 aspiryna – 2 dabigatran – 4 edoksaban – 1 rywaroksaban – 3 warfaryna – 4 	TAK	praca finansowana (Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Janssen Pharmaceuticals)	IB

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Badania włączone do przeglądu	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródeł finansowania pracy	Klasyfikacja wg AOTMiT
Van der Hulle 2014	25 X 2013: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE EMBASE Cochrane rejestr badań klinicznych 	przedstawiono pełną strategię przeszukiwania baz danych	TAK	TAK	5 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 1 dabigatran – 1 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	brak informacji	IA
Vedovati 2015	17 XII 2013: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE EMBASE CENTRAL 	przedstawiono pełną strategię przeszukiwania baz danych	TAK	TAK	10 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 2 dabigatran – 3 edoksaban – 1 rywaroksaban – 4 	TAK	praca nie była finansowana	IA
Wells 2014	30 XI 2013: <ul style="list-style-type: none"> PubMed Cochrane reviews 	brak informacji	brak informacji	NIE	8 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 2 dabigatran – 3 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	brak informacji	IB
Wu 2014	XII 2013: <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE EMBASE Cochrane Central Register of Controlled Trials abstrakty konferencyjne (2010-2013) rejesty badań klinicznych 	podano słowa kluczowe	TAK	TAK	5 RCT dot. ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> apiksaban – 1 dabigatran – 1 edoksaban – 1 rywaroksaban – 2 	TAK	praca nie była finansowana	IB

2.2.3 Wyniki opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki z poszczególnych opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego. Osobno omówiono wyniki z opracowań, w których prowadzono porównania pośrednie lub metaanalizę sieciową. W rozdz. 2.2.3.6 przedstawiono wyniki z pozostałych opracowań – w pracach tych wyniki dostępne były wyłącznie dla porównania edoksabanu z warfaryną i pochodziły z jedyne randomizowanego badania klinicznego – Hokusai-VTE.

2.2.3.1 Castellucci 2014

Celem przeglądu systematycznego Castellucci 2014 było podsumowanie i porównanie skuteczności i bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem terapii przeciwzakrzepowej w leczeniu obiektywnie potwierdzonej, ostrej ŻChZZ. Do opracowania włączono 45 randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano co najmniej dwie spośród następujących terapii: HNF/VKA, HDCz/VKA, fondaparynuks/VKA, HDCz/dabigatran, HDCz/edoksaban, rywaroksaban, apiksaban, HDCz. Wśród włączonych badań 6 dot. NOAC stosowanych w leczeniu ŻChZZ: apiksaban (1 RCT), dabigatran (2 RCT), edoksaban (1 RCT) i rywaroksaban (2 RCT).

W tabeli poniżej (por. Tab. 5 i Tab. 6) przedstawiono wyniki uzyskane przez autorów opracowania Castellucci 2014 dla porównania edoksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz VKA. Pominięto wyniki dla porównania edoksabanu z apiksabanem i innymi terapiami, ze względu na to, iż nie zostały one wskazane jako komparator w niniejszej analizie (por. Tab. 1).

Wyniki uzyskane przez autorów Castellucci 2014 w ramach przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy edoksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i warfaryną w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Tab. 5. Wyniki z opracowania Castellucci 2014 – iloraz ryzyka.

Punkt końcowy	HR, 95% CI		
	edoksaban vs rywaroksaban	edoksaban vs dabigatran	edoksaban vs VKA (warfaryna)
nawrót ŻChZZ (wszyscy pacjenci)	0,92 (0,44; 1,92)	0,75 (0,35; 1,64)	0,83 (0,46; 1,49)
nawrót ŻChZZ (pacjenci z ZŻG)	1,37 (0,42; 4,55)	-	0,96 (0,42; 2,18)
nawrót ŻChZZ (pacjenci z ZP)	0,53 (0,25; 1,06)	-	0,60 (0,33; 1,08)
poważne krwawienie	1,54 (0,75; 3,03)	1,13 (0,54; 2,26)	0,84 (0,51; 1,39)

Tab. 6. Wyniki z opracowania Castellucci 2014 – iloraz szans.

Punkt końcowy	OR, 95% CI
	edoksaban vs VKA (warfaryna)
nawrót ŻChZZ (wszyscy pacjenci)	0,82 (0,47; 1,44)
poważne krwawienie	0,85 (0,59; 1,21)

W opracowaniu wtórnym Castellucci 2014 oceniono również prawdopodobieństwo, z jakim dana terapia jest najlepszą spośród rozważanych. Analizę przeprowadzono zarówno dla nawrotu ŻChZZ, jak i poważnych krwawień. Obliczenia oparto na wyniku ilorazu ryzyka dla każdej terapii w porównaniu z HDCz/VKA, poprzez zliczenie odsetka iteracji, w których dana terapia miała najkorzystniejszy współczynnik ilorazu ryzyka w porównaniu z HDCz/VKA. Wyniki wskazują, że w przypadku nawrotów ŻChZZ najlepszą terapią jest HDCz/edoksaban, zaś w zakresie poważnych krwawień apiksaban – por. Tab. 7.

Tab. 7. Wyniki z opracowania Castellucci 2014.

Terapia	nawrót ŻChZZ	poważne krwawienie
HDCz/VKA	0,3%	0,0%
HNF/VKA	0,0%	0,0%
fondaparynuks/VKA	6,6%	0,1%
HDCz/dabigatran	5,1%	1,0%
HDCz/edoksaban	33,1%	0,5%
rywaroksaban	16,5%	7,4%
apiksaban	31,6%	88,9%
HDCz	6,7%	2,2%

2.2.3.2 Cohen 2015

Celem przeglądu systematycznego Cohen 2015 było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych w leczeniu początkowym i długoterminowym oraz w profilaktyce wtórnej ŻChZZ. Do opracowania włączono sześć randomizowanych badań klinicznych dot. apiksabanu (1 RCT), dabigatranu (2 RCT), edoksabanu (1 RCT) i rywaroksabanu (2 RCT). Ze względu na niską liczbę badań autorzy opracowania Cohen 2015b przeprowadzili metaanalizę sieciową ograniczoną wyłącznie do modelu efektów stałych. Model efektów losowych nie zapewnia wiarygodnych oszacowań pomiędzy badaniami w przypadku zbyt małej liczby badań w sieci – wytyczne rekomendują oszacowanie heterogeniczności w oparciu o sieć złożoną z co najmniej 10 badań.

Ze względu na brak danych dot. klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w badaniach RE-COVER oraz RE-COVER II, autorzy opracowania Cohen 2015 odjęli od liczby ‘poważnych lub klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień’ liczbę ‘poważnych krwawień’. Dodatkowe założenia niezbędne były również w przypadku drugorzędowych punktów końcowych.

Analiza wrażliwości prowadzona była dla każdego punktu końcowego poprzez podstawienie w miejsce indywidualnych wyników z badań RE-COVER i RE-COVER II wyników z analizy połączonej ww. badań. Analiza połączona została przeprowadzona, gdy dostępne były wyniki z obu badań i uwzględniała zdarzenia zgłoszone po opublikowaniu publikacji dot. badania RE-COVER.

Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane przez autorów Cohen 2015 dla porównania edoksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem i VKA, zarówno w ramach analizy podstawowej (Tab. 8), jak i analizy wrażliwości (Tab. 9). Pominięto wyniki dla porównania edoksabanu z apiksabanem, ze względu na to, iż nie został on wskazany jako komparator w niniejszej analizie (por. Tab. 1).

Wyniki uzyskane przez autorów opracowania Cohen 2015 w ramach analizy podstawowej wskazują:

- dla porównania edoksabanu i rywaroksabanu na istotnie statystycznie:
 - niższą częstość występowania klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem:
 - $RR=0,79$, $95\% CI=(0,65; 0,97)$;
 - wyższą częstość występowania innych poważnych krwawień w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem:
 - $RR=1,79$, $95\% CI=(1,004; 3,17)$;
 - wyższą częstość występowania przerwania leczenia ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem:
 - $RR=1,30$, $95\% CI=(1,04; 1,63)$;
- dla porównania edoksabanu i dabigatranu na istotnie statystycznie:
 - wyższą częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem:
 - $RR=1,30$, $95\% CI=(1,01; 1,67)$;
 - wyższą częstość występowania klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem:
 - $RR=1,35$, $95\% CI=(1,02; 1,79)$;
- dla porównania edoksabanu i warfaryny na istotnie statystycznie:
 - niższą częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w grupie edoksabanu w porównaniu z warfaryną:
 - $RR=0,82$, $95\% CI=(0,72; 0,95)$;
 - niższą częstość występowania klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w grupie edoksabanu w porównaniu z warfaryną:
 - $RR=0,81$, $95\% CI=(0,79; 0,94)$;
 - niższą częstość występowania krwawień wewnątrzczaszkowych w grupie edoksabanu w porównaniu z warfaryną:
 - $RR=0,26$, $95\% CI=(0,09; 0,68)$.

Wyniki pozostałych porównań nie uzyskały znamienności statystycznej. Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła powyższe wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych z wyjątkiem przerwania leczenia ogółem, dla którego wyniki analizy wrażliwości nie były dostępne.

Tab. 8. Wyniki z opracowania Cohen 2015 – analiza podstawowa.

Punkt końcowy	RR, 95% CI		
	edoksaban vs rywaroksaban	edoksaban vs dabigatran	edoksaban vs VKA (warfaryna)
nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	0,92 (0,59; 1,42)	0,76 (0,46; 1,23)	0,83 (0,60; 1,14)
poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie	0,88 (0,73; 1,07)	1,30 (1,01; 1,67)	0,82 (0,72; 0,95)
poważne krwawienie	1,54 (0,91; 2,62)	1,12 (0,64; 1,98)	0,85 (0,59; 1,21)
klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie*	0,79 (0,65; 0,97)	1,35 (1,02; 1,79)	0,81 (0,79; 0,94)
zgon z dowolnej przyczyny	1,09 (0,75; 1,57)	1,05 (0,66; 1,69)	1,05 (0,82; 1,34)
ZP niezakończona zgonem	0,75 (0,42; 1,34)	0,82 (0,40; 1,72)	0,83 (0,56; 1,21)
wyłącznie ZZG	1,28 (0,72; 2,28)	0,77 (0,43; 1,37)	0,90 (0,63; 1,29)
zgon związany z ŻChZZ	1,00 (0,37; 2,73)	0,73 (0,13; 3,89)	1,00 (0,56; 1,77)
krwawienie wewnątrzczaszkowe	0,78 (0,18; 3,47)	0,72 (0,10; 6,93)	0,26 (0,09; 0,68)
inne poważne krwawienie**	1,79 (1,004; 3,17)	1,33 (0,73; 2,44)	1,07 (0,72; 1,57)
zgon z innych przyczyn***	1,19 (0,78; 1,82)	1,15 (0,69; 1,93)	1,16 (0,88; 1,53)
przerwanie leczenia ogółem	1,30 (1,04; 1,63)	1,00 (0,79; 1,27)	1,08 (0,89; 1,31)

* w przypadku badań dla dabigatranu punkt końcowy zdefiniowano jako ‘poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienia’ minus ‘poważne krwawienia’;

** punkt końcowy zdefiniowany jako ‘poważne krwawienie’ minus ‘krwawienie wewnątrzczaszkowe’;

*** punkt końcowy zdefiniowany jako ‘zgon z dowolnej przyczyny’ minus ‘zgon związany z ŻChZZ’ minus ‘zgon związany z krwawieniem’.

Tab. 9. Wyniki z opracowania Cohen 2015 – analiza wrażliwości.

Punkt końcowy	RR, 95% CI		
	edoksaban vs rywaroksaban	edoksaban vs dabigatran	edoksaban vs VKA (warfaryna)
nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	0,92 (0,59; 1,42)	0,76 (0,46; 1,23)	0,83 (0,60; 1,14)
poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie	0,88 (0,73; 1,06)	1,31 (1,02; 1,68)	0,82 (0,72; 0,94)
poważne krwawienie	1,53 (0,91; 2,60)	1,17 (0,68; 2,04)	0,85 (0,60; 1,21)
klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie*	0,79 (0,65; 0,97)	1,35 (1,02; 1,80)	0,81 (0,70; 0,94)
zgon z dowolnej przyczyny	1,09 (0,75; 1,57)	1,05 (0,66; 1,69)	1,05 (0,82; 1,34)
ZP niezakończona zgonem	0,75 (0,42; 1,35)	0,84 (0,39; 1,77)	0,83 (0,57; 1,22)
wyłącznie ZZG	1,28 (0,72; 2,28)	0,77 (0,43; 1,37)	0,91 (0,64; 1,29)
zgon związany z ŻChZZ	1,00 (0,37; 2,73)	1,59 (0,22; 14,86)	1,00 (0,56; 1,78)
krwawienie wewnątrzczaszkowe	0,78 (0,18; 3,47)	0,72 (0,10; 6,93)	0,26 (0,09; 0,68)
inne poważne krwawienie**	1,78 (1,003; 3,16)	1,41 (0,79; 2,57)	1,07 (0,72; 1,58)
zgon z innych przyczyn***	1,19 (0,78; 1,82)	1,10 (0,66; 1,84)	1,16 (0,88; 1,53)

* w przypadku badań dla dabigatranu punkt końcowy zdefiniowano jako ‘poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienia’ minus ‘poważne krwawienia’;

** punkt końcowy zdefiniowany jako ‘poważne krwawienie’ minus ‘krwawienie wewnątrzczaszkowe’;

*** punkt końcowy zdefiniowany jako ‘zgon z dowolnej przyczyny’ minus ‘zgon związany z ŻChZZ’ minus ‘zgon związany z krwawieniem’.

2.2.3.3 Kang 2014

Celem przeglądu systematycznego Kang 2014 było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i porównania pośredniego w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa NOAC w

leczeniu ostrej ŻChZZ. Do opracowania włączono sześć randomizowanych badań klinicznych dot. apiksabanu (1 RCT), dabigatranu (2 RCT), edoksabanu (1 RCT) i rywaroksabanu (2 RCT).

W ramach analizy podstawowej autorzy opracowania Kang 2014 wykorzystali zbiorcze wyniki dla rywaroksabanu pochodzące z publikacji Prins 2013 [Prins 2013], zaś w ramach analizy wrażliwości wykorzystali wyniki metaanaliz danych z poszczególnych badań EINSTEIN. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane przez autorów opracowania Kang 2014 dla porównania edoksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz pozajelitową terapią przeciwzakrzepową w połączeniu z VKA – odpowiednio w ramach analizy podstawowej (Tab. 10) oraz analizy wrażliwości (Tab. 11). Pominęto wyniki dla porównania edoksabanu z apiksabanem, ze względu na to, iż nie został on wskazany jako komparator w niniejszej analizie (por. Tab. 1).

Wyniki uzyskane przez autorów Kang 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy edoksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i warfaryną w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Tab. 10. Wyniki z opracowania Kang 2014 – analiza podstawowa.

Punkt końcowy	RR, 95% CI		
	edoksaban vs rywaroksaban*	edoksaban vs dabigatran*	edoksaban vs VKA (warfaryna)
zgony	1,09 (0,75; 1,56)	1,05 (0,65; 1,67)	1,05 (0,83; 1,33)
nawrót ŻChZZ	0,99 (0,68; 1,43)	0,79 (0,52; 1,20)	0,89 (0,71; 1,12)
nawrót ZP	1,30 (0,74; 2,27)	0,78 (0,42; 1,45)	0,88 (0,65; 1,20)
nawrót ŻŻG	0,82 (0,50; 1,33)	0,85 (0,44; 1,61)	0,91 (0,64; 1,29)
poważne krwawienie	1,54 (0,91; 2,56)	1,11 (0,64; 1,96)	0,85 (0,60; 1,21)

* W publikacji przedstawiono wyniki porównań rywaroksaban vs edoksaban oraz dabigatran vs edoksaban; wartości przeliczono zgodnie ze wzorem: $1/RR=(1/95\%CI_{high}; 1/95\% CI_{low})$.

Tab. 11. Wyniki z opracowania Kang 2014 – analiza wrażliwości.

Punkt końcowy	RR, 95% CI
	edoksaban vs rywaroksaban*
zgony	1,10 (0,67; 1,75)
nawrót ŻChZZ	1,00 (0,59; 1,69)
nawrót ZP	0,82 (0,50; 1,33)
nawrót ŻŻG	1,28 (0,66; 2,50)
poważne krwawienie	1,54 (0,91; 2,56)

* W publikacji przedstawiono wyniki porównań rywaroksaban vs edoksaban; wartości przeliczono zgodnie ze wzorem: $1/RR=(1/95\%CI_{high}; 1/95\% CI_{low})$.

2.2.3.4 Mantha 2015

Celem przeglądu systematycznego Mantha 2015 było przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu, dabigatranu, edoksabanu i rywaroksabanu w populacji pacjentów z ostrą ŻChZZ. Do opracowania włączono sześć randomizowanych badań klinicznych dot. apiksabanu (1 RCT), dabigatranu (2 RCT), edoksabanu (1 RCT) i rywaroksabanu (2 RCT).

W tabeli poniżej (por. Tab. 12) przedstawiono wyniki uzyskane przez autorów opracowania Mantha 2015 dla porównania edoksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz VKA. Pominięto wyniki dla porównania edoksabanu z apiksabanem, ze względu na to, iż nie został on wskazany jako komparator w niniejszej analizie (por. Tab. 1).

Wyniki uzyskane przez autorów Mantha 2015 wskazują na istotnie statystycznie:

- wyższą częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w grupie edoksabanu w porównaniu z grupą dabigatranu:
 - RR=1,31, 95% CI=(1,02; 1,68), p=0,04;
- niższą częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w grupie edoksabanu w porównaniu z grupą warfaryny:
 - HR=0,81, 95% CI=(0,71; 0,94), p=0,004.

Wyniki uzyskane przez autorów opracowania Mantha 2015 wskazują również na potwierdzenie (przy przyjętych w badaniu Hokusai-VTE założeniach) hipotezy nie mniejszej skuteczności terapii edoksabanem w porównaniu z terapią warfaryną w zakresie częstości występowania nawrotu ŻChZZ:

- HR=0,89, 95% CI=(0,70; 1,13), p<0,001.

Tab. 12. Wyniki z opracowania Mantha 2015.

Punkt końcowy	RR, 95% CI, p		
	edoksaban vs rywaroksaban	edoksaban vs dabigatran	edoksaban vs VKA (warfaryna)
nawrót ŻChZZ	1,00 (0,68; 1,47), p>0,99	0,82 (0,53; 1,26), p=0,36	0,89 (0,70; 1,13), p<0,001*
poważne krwawienie	1,56 (0,93; 2,63), p=0,10	1,15 (0,66; 2,00), p=0,62	0,84 (0,59; 1,21), p=0,35**
poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie	0,87 (0,72; 1,05), p=0,16	1,31 (1,02; 1,68), p=0,04	0,81 (0,71; 0,94), p=0,004**
zgon	1,18 (0,81; 1,72), p=0,40	1,05 (0,65; 1,69), p=0,84	1,05 (0,82; 1,35), p=0,70***

* wynik w postaci HR, 95% CI, p – wartość p wyznaczona dla testu nie mniejszej skuteczności edoksabanu w porównaniu z warfaryną;

** wynik w postaci HR, 95% CI, p;

*** wynik w postaci OR, 95% CI, p.

2.2.3.5 Sardar 2015

Celem przeglądu systematycznego Sardar 2015 była ocena ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia związanego ze stosowaniem NOAC. Do opracowania włączono ogółem 50 randomizowanych badań klinicznych, w tym 8 dot. ŻChZZ: apiksaban (2 RCT), dabigatran (1 RCT), edoksaban (1 RCT) i rywaroksaban (4 RCT).

W tabeli poniżej (por. Tab. 13) przedstawiono wyniki uzyskane przez autorów opracowania Sardar 2015 dla porównania edoksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz VKA. Pominięto wyniki dla porównania edoksabanu z apiksabanem, ze względu na to, iż nie został on wskazany jako komparator w niniejszej analizie (por. Tab. 1).

Wyniki uzyskane przez autorów Sardar 2015 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy edoksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i warfaryną w zakresie ocenianych punktów końcowych.

Tab. 13. Wyniki z opracowania Sardar 2015.

Punkt końcowy	OR, 95% CI		
	edoksaban vs rywaroksaban	edoksaban vs dabigatran	edoksaban vs VKA (warfaryna)
poważne krwawienie	1,49 (0,88; 2,50)	1,04 (0,52; 2,08)	0,85 (0,59; 1,21)

2.2.3.6 Wyniki z pozostałych opracowań wtórnych

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania edoksabanu i VKA (warfaryny) pochodzące z poszczególnych opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego, w których wyniki dla porównania edoksabanu z pozostałymi komparatorami wskazanymi w PICO nie były dostępne. Wyniki te pochodzą z jedyne randomizowanego badania klinicznego zidentyfikowanego dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji, tj. badania Hokusai-VTE (również włączonego do niniejszego przeglądu).

Wyniki z poszczególnych opracowań wtórnych wskazują na liczne korzyści wynikające ze stosowania terapii edoksabanem w porównaniu z terapią warfaryną (por. Tab. 14).

Tab. 14. Wyniki z pozostałych opracowań wtórnych dot. edoksabanu.

Opracowanie wtórne	Punkt końcowy	Populacja	edoksaban vs VKA (warfaryna)
Caldeira 2015a	poważne krwawienie z przewodu pokarmowego	wszyscy pacjenci	RR=1,50, 95% CI=(0,83; 2,72)
Caldeira 2015b	poważne krwawienie zakończone zgonem	wszyscy pacjenci	OR=0,20, 95% CI=(0,04; 0,91)
		pacjenci z poważnym krwawieniem*	OR=0,21, 95% CI=(0,04; 0,99) OR=0,24, 95% CI=(0,06; 1,03)
Chai-Adisaksopha 2014	poważne krwawienie	wszyscy pacjenci	RR=0,85, 95% CI=(0,60; 1,21)
	krwawienie zakończone zgonem		RR=0,20, 95% CI=(0,04; 0,91)
	krwawienie wewnętrzne		RR=0,28, 95% CI=(0,10; 0,75)
	klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie		RR=0,81, 95% CI=(0,70; 0,94)
Chai-Adisaksopha 2015	zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	wszyscy pacjenci	RR=1,08, 95% CI=(0,70; 1,68)
	zgon z dowolnej przyczyny		RR=1,05, 95% CI=(0,82; 1,33)
Devabhakthuni 2015	nawrót objawowej ŻChZZ	wszyscy pacjenci	3,2% vs 3,5%
	pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie		8,5% vs 10,3%
	poważne krwawienie		1,4% vs 1,6%
	klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie		7,2% vs 8,9%
Di Minno 2015a	nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	pacjenci z wysoką masą ciała	RR=1,02, 95% CI=(0,58; 1,82)
		pacjenci z normalną masą ciała	RR=0,88, 95% CI=(0,67; 1,15)
		pacjenci z niską masą ciała	RR=0,83, 95% CI=(0,42; 1,62)
	poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie	pacjenci z wysoką masą ciała	RR=1,07, 95% CI=(0,75; 1,54)
		pacjenci z normalną masą ciała	RR=0,83, 95% CI=(0,71; 0,97)
		pacjenci z niską masą ciała	RR=0,60, 95% CI=(0,41; 0,88)
Di Minno 2015b	poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie	pacjenci z ŻChZZ związaną z czynnikami ryzyka	RR=0,87, 95% CI=(0,67; 1,15)
		pacjenci z samoistną ŻChZZ	RR=0,78, 95% CI=(0,66; 0,94)

Opracowanie wtórne	Punkt końcowy	Populacja	edoksaban vs VKA (warfaryna)
Gómez-Outes 2014b	nawrót ŻChZZ	wszyscy pacjenci	RR=0,89, 95% CI=(0,71; 1,12)
	nawrót ŻŻG		RR=0,91, 95% CI=(0,63; 1,29)
	nawrót ZP niezakończony zgonem		RR=0,83, 95% CI=(0,57; 1,21)
	zgon związany z ŻChZZ (obejmuje: ZP zakończony zgonem i zgon, bez wykluczenia ZP)		RR=1,00, 95% CI=(0,57; 1,76)
	poważne krwawienie		RR=0,85, 95% CI=(0,60; 1,21)
	krwawienie zakończone zgonem		RR=0,20, 95% CI=(0,04; 0,91)
	krwawienie wewnętrzne		RR=0,08, 95% CI=(0,00; 1,37)
	klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie		RR=0,81, 95% CI=(0,70; 0,94)
	zgon z dowolnej przyczyny		RR=1,05, 95% CI=(0,83; 1,33)
	ostre zespoły wieńcowe (zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa)		RR=1,31, 95% CI=(0,69; 2,52)
	korzyści kliniczne netto (obejmuje: nawrót ŻChZZ, poważne krwawienie, zgon z dowolnej przyczyny)		RR=0,94, 95% CI=(0,81; 1,09)
Kakkos 2014	nawrót objawowej ŻChZZ	wszyscy pacjenci	RR=0,83, 95% CI=(0,60; 1,14)
	ŻŻG		RR=0,91, 95% CI=(0,63; 1,29)
	ZP zakończony zgonem		RR=1,33, 95% CI=(0,30; 5,96)
	ZP niezakończony zgonem		RR=0,83, 95% CI=(0,57; 1,21)
	poważne krwawienie		RR=0,85, 95% CI=(0,60; 1,21)
	klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie		RR=0,81, 95% CI=(0,70; 0,94)
	zgon z dowolnej przyczyny		RR=1,05, 95% CI=(0,82; 1,33)
	krwawienie zakończone zgonem		RR=0,20, 95% CI=(0,04; 0,91)
	korzyści kliniczne netto		RR=0,83, 95% CI=(0,66; 1,06)
Larsen 2014	nawrót ŻChZZ	pacjenci z nowotworem	OR=0,50, 95% CI=(0,15; 1,66)
		pacjenci bez nowotworu	OR=0,91, 95% CI=(0,71; 1,16)
	poważne krwawienie	pacjenci z nowotworem	OR=0,67, 95% CI=(0,34; 1,28)
		pacjenci bez nowotworu	OR=0,81, 95% CI=(0,70; 0,95)
Li 2014	poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie	wszyscy pacjenci	RR=0,82, 95% CI=(0,72; 0,94)
		pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg	RR=0,84, 95% CI=(0,72; 0,96)
	jakiegokolwiek krwawienie	wszyscy pacjenci	RR=0,85, 95% CI=(0,78; 0,91)
	zgon z dowolnej przyczyny		RR=1,05, 95% CI=(0,82; 0,99)
	zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych		RR=1,25, 95% CI=(0,59; 2,67)
	poważne krwawienie		RR=0,85, 95% CI=(0,59; 1,21)
	klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie		RR=0,81, 95% CI=(0,70; 0,94)
	inne niż poważne krwawienie		RR=0,81, 95% CI=(0,70; 0,94)
krwawienie zakończone zgonem	RR=0,20, 95% CI=(0,04; 0,91)		

Opracowanie wtórne	Punkt końcowy	Populacja	edoksaban vs VKA (warfaryna)
Loffredo 2015a	nawrót ŻChZZ	wszyscy pacjenci	RR=0,891, 95% CI=(0,706; 1,124)
	zgon z dowolnej przyczyny		RR=0,953, 95% CI=(0,518; 1,756)
	poważne krwawienie		RR=0,849, 95% CI=(0,596; 1,209)
Metzger 2015	nawrót ŻChZZ	wszyscy pacjenci	3,2% vs 3,5%
	poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie		8,5% vs 10,3%
Minor 2015	nawrót ŻChZZ	wszyscy pacjenci	HR=0,89, 95% CI=(0,70; 1,13)
	poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie		HR=0,81, 95% CI=(0,71; 0,94)
Morrill 2015	w badaniu Hokusai-VTE wykazano niemiejszą skuteczność edoksabanu w porównaniu z warfaryną w zakresie częstości występowania nawrotu ŻChZZ (p<0,001)		
	pacjenci stosujący edoksaban mieli istotnie statystycznie mniejszą ilość klinicznie istotnych poważnych i innych niż poważne krwawień (p=0,004)		
Robertson 2015a	nawrót ŻChZZ	pacjenci z ŻŻG (czas trwania terapii >3 mies.)	OR=1,02, 95% CI=(0,75; 1,39)
	nawrót ŻŻG		OR=1,04, 95% CI=(0,68; 1,59)
	ZP zakończona zgonem		OR=1,74, 95% CI=(0,73; 4,16)
	ZP niezakończona zgonem		OR=0,79, 95% CI=(0,46; 1,36)
	poważne krwawienie		OR=0,71, 95% CI=(0,45; 1,14)
Robertson 2015b	nawrót ZP	pacjenci z ZP	OR=0,78, 95% CI=(0,50; 1,22)
	nawrót ŻChZZ		OR=0,72, 95% CI=(0,49; 1,06)
	potwierdzona ŻŻG		OR=0,60, 95% CI=(0,29; 1,24)
	poważne krwawienie		OR=1,10, 95% CI=(0,62; 1,95)
Sharma 2015	nawrót ŻChZZ	wszyscy pacjenci	OR=0,89, 95% CI=(0,70; 1,13)
		pacjenci ≥75 lat	OR=0,50, 95% CI=(0,27; 0,94)
		pacjenci <75 lat	OR=0,98, 95% CI=(0,76; 1,27)
	klinicznie istotne krwawienie	wszyscy pacjenci	OR=0,80, 95% CI=(0,69; 0,93)
		pacjenci ≥75 lat	OR=0,80, 95% CI=(0,57; 1,13)
		pacjenci <75 lat	OR=0,81, 95% CI=(0,68; 0,95)
	poważne krwawienie	wszyscy pacjenci	OR=0,85, 95% CI=(0,59; 1,21)
	krwawienie wewnętrzzaszkowe		OR=0,47, 95% CI=(0,36; 0,63)
	krwawienie zakończone zgonem		OR=0,26, 95% CI=(0,08; 0,82)
zgon z dowolnej przyczyny	OR=1,05, 95% CI=(0,82; 1,35)		

Opracowanie wtórne	Punkt końcowy	Populacja	edoksaban vs VKA (warfaryna)
Shirley 2015	nawrót ŻChZZ	wszyscy pacjenci (całkowity okres badania)	HR=0,89, 95% CI=(0,70; 1,13)
		wszyscy pacjenci (okres stosowania leczenia)	HR=0,82, 95% CI=(0,60; 1,14)
		pacjenci z ŻŻG	HR=1,02, 95% CI=(0,75; 1,38)
		pacjenci z ZP (bez ŻŻG)	HR=0,73, 95% CI=(0,50; 1,06)
		pacjenci z ZP i niewydolnością prawej komory serca	HR=0,52, 95% CI=(0,28; 0,98)
		pacjenci spełniający kryteria do stosowania edoksabanu w niższej dawce	HR=0,73, 95% CI=(0,42; 1,26)
	nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny		HR=1,00, 95% CI=(0,83; 1,20)
	poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie		HR=0,81, 95% CI=(0,71; 0,94)
	klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie		HR=0,80, 95% CI=(0,68; 0,93)
	poważne krwawienie		HR=0,84, 95% CI=(0,59; 1,21)
	zdarzenia niepożądane		68,5% vs 71,0%
	poważne zdarzenia niepożądane ogółem		12,2% vs 13,2%
	poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	wszyscy pacjenci	1,0% vs 1,2%
	zgon z dowolnej przyczyny		3,2% vs 3,1%
	krwawienie prowadzące do przerwania leczenia		1,4% vs 1,4%
	jakiegokolwiek krwawienie		21,7% vs 25,6%
	poważne krwawienie		1,4% vs 1,6%
	poważne krwawienie wewnętrzczaszkowe zakończone zgonem		0,0% vs 0,1%
	poważne krwawienie wewnętrzczaszkowe niezakończone zgonem		0,1% vs 0,3%
	Skaistis 2015	krwawienie zakończone zgonem	wszyscy pacjenci
pacjenci z krwawieniem wewnętrzczaszkowym			OR=0,17, 95% CI=(0,01; 3,68)
pacjenci z poważnym krwawieniem pozaczaszkiowym*			OR=0,45, 95% CI=(0,08; 2,57) OR=0,47, 95% CI=(0,08; 2,69)
Streiff 2016	nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	wszyscy pacjenci	HR=0,89, 95% CI=(0,70; 1,13)
		pacjenci kwalifikujący się do stosowania edoksabanu w dawce 30 mg/dzień	HR=0,73, 95% CI=(0,42; 1,26)
		pacjenci z ZP i niewydolnością prawej komory serca	HR=0,52, 95% CI=(0,28; 0,98)
	poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie	wszyscy pacjenci	HR=0,81, 95% CI=(0,71; 0,94)
	poważne krwawienie		HR=0,84, 95% CI=(0,59; 1,21)
klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie	pacjenci stosujący edoksaban w niższej dawce	HR=0,62, 95% CI=(0,44; 0,86)	

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Opracowanie wtórne	Punkt końcowy	Populacja	edoksaban vs VKA (warfaryna)
Van der Hulle 2014	nawrót ŻChZZ	wszyscy pacjenci	RR=0,83, 95% CI=(0,60; 1,14)
	ZP zakończona zgonem		RR=1,33, 95% CI=(0,30; 5,96)
	zgon z dowolnej przyczyny		RR=1,05, 95% CI=(0,82; 1,33)
	poważne krwawienie		RR=0,85, 95% CI=(0,60; 1,21)
	krwawienie do narządów krytycznych niezakończone zgonem		RR=0,52, 95% CI=(0,27; 1,02)
	klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie		RR=0,81, 95% CI=(0,70; 0,94)
	krwawienie wewnętrzzaszkowe niezakończone zgonem		RR=0,42, 95% CI=(0,15; 1,18)
	krwawienie zakończone zgonem		RR=0,20, 95% CI=(0,04; 0,91)
Vedovati 2015	nawrót ŻChZZ	pacjenci z nowotworem	OR=0,50, 95% CI=(0,14; 1,77)
	poważne krwawienie		OR=1,54, 95% CI=(0,36; 6,61)
	klinicznie istotne krwawienie		OR=0,67, 95% CI=(0,34; 1,29)
Wells 2014	nawrót ŻChZZ	wszyscy pacjenci	3,2% vs 3,5%
	nawrót ŻChZZ zakończony zgonem		0,1% vs 0,1%
	poważne krwawienie		1,4% vs 1,6%
	poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie		8,5% vs 10,3%
	poważne krwawienie zakończone zgonem		3,6% vs 15,2%
Wu 2014	nawrót ŻChZZ	wszyscy pacjenci	3,2% vs 3,5%
	poważne krwawienie		1,4% vs 1,6%

* w publikacji przedstawiono dwa różne wyniki dla tego samego punktu końcowego.

2.2.4 Raporty HTA

2.2.4.1 ERG 2015

Raport ERG 2015 przedstawia krytyczną ocenę dokumentacji klinicznej i ekonomicznej dot. edoksabanu stosowanego w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ, złożonej przez firmę Daiichi Sankyo w NICE. Przedmiotową interwencją jest edoksaban porównywany z HDCz lub fondaparynuksiem, VKA lub innymi NOAC (dabigatran, rywaroksaban). Oceniane punkty końcowe obejmują: zgon; nawrót ŻChZZ; powikłania związane z ŻŻG lub ZP, w tym zespół pozakrzepowy i przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (w szczególności krwawienia); jakość życia (HRQoL). Analiza kliniczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki badania Hokusai-VTE. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących edoksaban z innymi NOAC, firma przedstawiła wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania edoksabanu z:

- początkową terapią HDCz i kontynuacją leczenia warfaryną (VKA),
- rywaroksabanem,
- dabigatranem.

Firma Daiichi Sankyo przedstawiła w analizie klinicznej wyniki dla edoksabanu, które potwierdziły hipotezę nie mniejszej skuteczności edoksabanu w porównaniu z warfaryną w zakresie częstości nawrotów ŻChZZ: HR=0,89, 95% CI=(0,703; 1,128). Wyniki z badania Hokusai-VTE wskazują również na istotnie statystycznie niższą częstość występowania następujących zdarzeń w grupie edoksabanu w porównaniu z grupą warfaryny:

- poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienia:
 - HR=0,81, 95% CI=(0,705; 0,936);
- poważne krwawienia:
 - HR=0,84, 95% CI=(0,592; 1,205);
- klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienia:
 - HR=0,80, 95% CI=(0,68; 0,93).

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących edoksaban z innymi NOAC (dabigatran, rywaroksaban) przeprowadzona została metaanaliza sieciowa, do której autorzy raportu włączyli ogółem 5 randomizowanych badań klinicznych: Hokusai-VTE, RECOVER, RE-COVER II, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE.

Wyniki wskazują, że edoksaban ma porównywalny profil ryzyka jak inne NOAC i warfaryna w zakresie częstości nawrotów ŻChZZ, poważnego krwawienia, zgonu związanego z ŻChZZ oraz korzyści klinicznych netto (złożony punkt końcowy obejmujący nawrót ŻChZZ i poważne krwawienia) w populacji pacjentów z ŻChZZ. Porównanie poszczególnych NOAC z warfaryną wskazuje na brak znacznych różnic w ocenianych punktach końcowych pomiędzy różnymi NOAC w populacji pacjentów z ŻŻG i ZP – wyniki w tych podgrupach pacjentów są spójne z wynikami uzyskanymi dla populacji łączonej.

Stosowanie edoksabanu związane jest z porównywalnym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienia w porównaniu z warfaryną i rywaroksabanem. Jednocześnie, charakteryzuje się wyższym ryzykiem w zakresie ww. punktu końcowego niż dabigatran. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują również, że terapia edoksabanem związana jest z niższym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia w porównaniu z warfaryną i rywaroksabanem oraz z podobnym ryzykiem jak dabigatran.

Autorzy analizy klinicznej nie oceniali ilościowo heterogeniczności pomiędzy badaniami ze względu na niską liczbę badań włączonych do analizy, ich podobny projekt oraz komparatory.

ERG podsumowując dokumentację otrzymaną od firmy Daiichi Sankyo stwierdza, że różnice pomiędzy poszczególnymi NOAC w populacji pacjentów z ZZG i ZP są subtelne i prawdopodobnie spowodowane przez czynniki losowe.

2.2.4.2 IQWiG 2015

Celem raportu IQWiG 2015 była ocena korzyści wynikających ze stosowania edoksabanu w porównaniu z antagonistą witaminy K w leczeniu ZZG i ZP oraz profilaktyce wtórnej ZZG i ZP u dorosłych. Ocena została przeprowadzona w oparciu o punkty końcowe istotne dla pacjenta na podstawie danych przekazanych w dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny. Analizę prowadzono w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego Hokusai-VTE.

Wyniki porównania edoksabanu z warfaryną wskazują na:

- istotnie statystycznie niższą częstość występowania następujących zdarzeń w grupie edoksabanu w porównaniu z warfaryną:
 - poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie:
 - HR=0,87, 95% CI=(0,76; 0,99), p=0,039;
 - klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie:
 - HR=0,85, 95% CI=(0,74; 0,98), p=0,026;
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy edoksabanem a warfaryną w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych:
 - zgon z dowolnej przyczyny:
 - HR=1,06, 95% CI=(0,84; 1,35), p=0,629;
 - nawrót ŻChZZ (objawowa ZZG, ZP zakończony lub nie zgonem):
 - HR=0,90, 95% CI=(0,72; 1,14), p=0,402;
 - ZP, z ZZG lub bez ZZG:
 - HR=0,92, 95% CI=(0,68; 1,25), p=0,584;
 - objawowa ZZG:
 - HR=0,87, 95% CI=(0,62; 1,23), p=0,439;
 - poważne krwawienie:
 - HR=0,95, 95% CI=(0,69; 1,31), p=0,755;

- poważne zdarzenia niepożądane ogółem:
 - RR=0,97, 95% CI=(0,88; 1,07), p=0,485;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych:
 - RR=1,06, 95% CI=(0,87; 1,28), p=0,593;
- złożony punkt końcowy obejmujący: nawrót ŻChZZ, poważne krwawienie, zgon z dowolnej przyczyny:
 - HR=1,00, 95% CI=(0,85; 1,18), p=0,969.

2.3 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla edoksabanu

W ramach przeglądu systematycznego dot. badań pierwotnych dla edoksabanu oceniono wstępnie 1583 artykuły pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu 317 powtórzeń zidentyfikowano 35 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.1.2.3). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 25 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

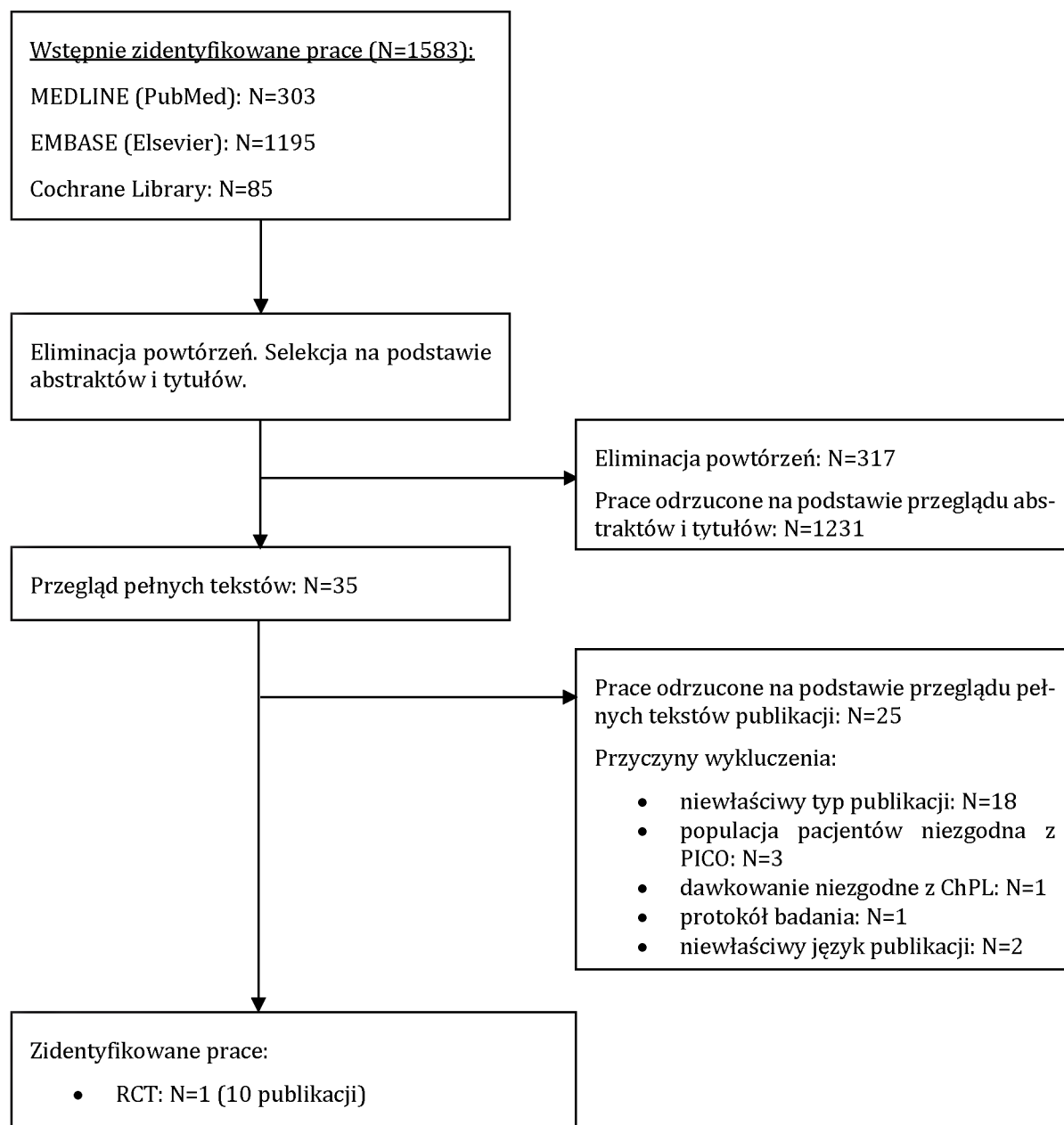
Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono 1 randomizowane badanie kliniczne (10 publikacji) – badanie Hokusai-VTE. Nie odnaleziono badań innego typu spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 13.1 oraz 14.1.

W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia (por. rozdz. 2.3.1) do niniejszego przeglądu.

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Ryc. 2).

Szczegółową charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdz. 2.3.2.

Ryc. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla edoksabanu – badania pierwotne (diagram QUOROM).



2.3.1 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Przeprowadzono przeszukanie rejestru badań klinicznych dostępnych na stronie internetowej www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu pod kątem badań dotyczących ocenianej interwencji, tj. edoksabanu, dla których dostępne były wyniki. Przeszukanie prowadzono z wykorzystaniem następującej strategii: *edoxaban OR lixiana OR DU-176b*.

W wyniku przeszukania rejestru badań nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu innych niż badania włączone w wyniku przeszukania baz danych (EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library). W Tab. 15 i Tab. 16 przedstawiono wykaz dostępnych badań klinicznych dotyczących edoksabanu włączonych do niniejszej przeglądu systematycznego. Wykaz badań wykluczonych, wraz z powodem ich odrzucenia, przedstawiono w rozdz. 14.1.

Tab. 15. Przegląd badań pierwotnych dla edoksabanu dostępnych na clinicaltrials.gov – data ostatniego przeszukania: 07.06.2015. Badania włączone do przeglądu.

Numer badania (NCT)	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT00986154	Comparative Investigation of Low Molecular Weight (LMW) Heparin/Edoxaban Tosylate (DU176b) Versus (LMW) Heparin/Warfarin in the Treatment of Symptomatic Deep-Vein Blood Clots and/or Lung Blood Clots. (The Edoxaban Hokusai-VTE Study).	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: Hokusai-VTE.

Tab. 16. Przegląd badań dla edoksabanu dostępnych na clinicaltrialsregister.eu – data ostatniego przeszukania: 07.06.2015. Badania włączone do przeglądu.

Numer badania (EudraCT)	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2009-014290-40	A phase 3, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-center, multi-national study for the evaluation of efficacy and safety of (LMW) heparin/edoxaban versus (LMW) heparin/warfarin in subjects with symptomatic deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism	Badanie włączone do niniejszego przeglądu: Hokusai-VTE.

2.3.2 Charakterystyka badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz danych oraz rejestrów klinicznych zidentyfikowano jedno, randomizowane badanie kliniczne dotyczące stosowania edoksabanu w populacji dorosłych pacjentów z zakrzepicą żył głębokich i zatorowością płucną (badanie Hokusai-VTE). Szczegółową charakterystykę ww. badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dla edoksabanu.

Badanie	Hokusai-VTE
Metoda badania	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Rodzaj badania	równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	439 ośrodków, Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Białoruś, Brazylia, Chiny, Czechy, Dania, Estonia, Filipiny, Francja, Hiszpania, Holandia, Indie, Izrael, Japonia, Kanada, Korea Południowa, Meksyk, Niemcy, Norwegia, Nowa Zelandia, Polska, Rosja, RPA, Singapur, Szwajcaria, Szwecja, Tajlandia, Tajwan, Turcja, Ukraina, USA, Węgry, Wielka Brytania, Włochy
Czas obserwacji	12 mies.
Populacja	dorośli z ostrą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową
Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	8292
Rodzaj interwencji (N)	edoksaban – 60 mg q.d* (N=4143)
Porównanie (N)	warfaryna – dawka wg INR (N=4149)
Szczegółowy protokół leczenia	opisany
Metody statystyczne	opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak
Typ analizy	mITT
Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	748/8292 (9,02%)
Identyfikator badania	NCT00986154
Podtyp badania wg Wytucznych AOTMiT	IIA
Udział sponsora	opisany; badanie finansowane przez Daiichi-Sankyo

* 30 mg q.d. w przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 30 i ≤ 50 ml/min lub o masie ciała ≤ 60 kg.

2.3.2.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

W Tab. 18 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Hokusai-VTE włączonego do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 18. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
Hokusai-VTE	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 lat; • zdiagnozowana ostra, objawowa zakrzepica żył głębokich (żyła podkolanowa, udowa lub biodrowa) lub ostra, objawowa zatorowość płucna (ze współistniejącą lub nie ZZG); <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <p>ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszelkie przeciwwskazania dot. stosowania HDCz, HNF lub warfaryny, zgodnie z lokalnymi przepisami; <p>dot. leków lub procedur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trombektomia, wprowadzenie filtra do żyły głównej lub zastosowanie leków fibrynolitycznych w celu leczenia bieżącego epizodu ZZG lub ZP; • wskazanie do stosowania warfaryny inne niż ZZG lub ZP; • >48 godz. terapia wstępna z wykorzystaniem dawek terapeutycznych leków przeciwkrzepliwych (HDCz, HNF, fondaparynuks zgodnie z lokalnymi przepisami) lub >1 dawka VKA przed randomizacją w celu leczenia bieżącego epizodu; <p>dot. stanów lub chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyliczony klirens kreatyniny < 30 ml/min; • istotna choroba wątroby (np. ostre zapalenie wątroby, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, marskość wątroby) lub poziom ALAT $\geq 2 \times$ GGN lub całkowite stężenie bilirubiny $\geq 1,5 \times$ GGN; • pacjenci z aktywnym nowotworem, dla których przewidziano długoterminową terapię HDCz; • oczekiwana długość życia < 3 mies.; • aktywne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia będące powodem do przeciwwskazania do stosowania HDCz lub warfaryny; • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze oceniane przez badacza (np. SBP > 170 mmHg lub DBP > 100 mmHg pomimo stosowania leków przeciwnadciśnieniowych); • dodatni wynik badań na obecność antygeny wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C; • kobiety w wieku rozrodczym niestosujące odpowiednich środków antykoncepcyjnych oraz kobiety w ciąży lub w okresie karmienia; • pacjenci, których stan zdrowia w ocenie badacza mógłby prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia szkody w przypadku wzięcia udziału przez danego pacjenta w badaniu; <p>dot. terapii skojarzonej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe leczenie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym inhibitory COX-1 i COX-2) przez ≥ 4 dni/tydzień z przewidywanym kontynuowaniem terapii w trakcie badania; • terapia z zastosowaniem aspiryny w dawce > 100 mg/dzień lub podwójnej terapii przeciwplatekowej (dowolne dwa leki przeciwplatekowe, w tym aspiryna oraz jakiegokolwiek innych lek doustny lub dożylny) z przewidywanym kontynuowaniem terapii w trakcie badania;

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none">leczenie z zastosowaniem silnych inhibitorów glikoproteiny P (P-gp) – rytonawir, nelfinawir, indynawir lub sakwinawir z przewidywanym kontynuowaniem terapii w trakcie badania;leczenie systemowe z wykorzystaniem silnych inhibitorów P-gp – ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna, azytromycyna, klarytromycyna w momencie randomizacji (możliwe późniejsze stosowanie)

GGN – górna granica normy;

ALAT – aminotransferaza alaninowa;

SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*);

DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*).

2.3.2.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

W badaniu Hokusai-VTE przedstawiono osobno charakterystykę początkową podgrupy pacjentów z ZZG oraz pacjentów z ZP, jak również wszystkich pacjentów łącznie (por. Tab. 19). Informacje na temat charakterystyki początkowej przedstawiono dla 8240 pacjentów, w tym 4921 z ZZG. Spośród 3319 pacjentów z ZP, 814 miało współistniejącą ZZG. Większość populacji stanowili mężczyźni (ok. 57,3%), zaś średni wiek pacjentów włączonych do badania wynosił ok. 55,8 lat. Najczęściej przyczyna wystąpienia ZZG lub ZP była samoistna. Nie zidentyfikowano znaczących różnic w zakresie charakterystyki wyjściowej porównywanych grup chorych.

Tab. 19. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do randomizowanego badania klinicznego dla edoksabanu.

Hokusai-VTE	Wszyscy pacjenci		Pacjenci tylko z ZŻG		Pacjenci z ZP	
	edoksaban (N=4118)	warfaryna (N=4122)	edoksaban (N=2468)	warfaryna (N=2453)	edoksaban (N=1650)	warfaryna (N=1669)
wiek	55,7 (SD=16,3)	55,9 (SD=16,2)	54,7 (SD=16,0)	54,9 (SD=15,9)	57,1 (SD=16,6)	57,4 (SD=16,5)
płeć męska (%)	2360 (57,3%)	2356 (57,2%)	1497 (60,7%)	1481 (60,4%)	863 (52,3%)	875 (52,4%)
rasa (%) (kaukaska/azjatycka/czarna*/inna)	69,6/21,0/3,8/5,3	70,2/20,9/3,5/5,2	68,7/22,7/4,0/4,4	70,4/22,2/3,4/4,0	71,0/18,5/3,5/6,7	70,0/19,0/3,6/7,1
klirens kreatyniny ≥ 30 i ≤ 50 ml/min (%)	268 (6,5%)	273 (6,6%)	152 (6,2%)	153 (6,2%)	116 (7,0%)	120 (7,2%)
pacjenci, którzy otrzymali 30 mg edoksabanu w momencie randomizacji (%)	733 (17,8%)	719 (17,4%)	425 (17,2%)	411 (16,8%)	308 (18,7%)	308 (18,5%)
współistniejąca ZŻG (%)	-	-	-	-	410 (24,8%)	404 (24,2%)
masa ciała (%)						
≤ 60 kg**	524 (12,7%)	519 (12,6%)	320 (13,0%)	304 (12,4%)	204 (12,4%)	215 (12,9%)
> 100 kg	611 (14,8%)	654 (15,9%)	360 (14,6%)	379 (15,5%)	251 (15,2%)	275 (16,5%)
przyczyna ZŻG lub ZP (%)***						
samoistna	2713 (65,9%)	2697 (65,4%)	1666 (67,5%)	1655 (67,5%)	1047 (63,5%)	1042 (62,4%)
przejsiowy czynnik ryzyka	1132 (27,5%)	1140 (27,7%)	655 (26,5%)	655 (26,7%)	477 (28,9%)	485 (29,1%)
nowotwór	378 (9,2%)	393 (9,5%)	209 (8,5%)	205 (8,4%)	169 (10,2%)	188 (11,3%)
wcześniejszy epizod ŻChZZ	784 (19,0%)	736 (17,9%)	416 (16,9%)	414 (16,9%)	368 (22,3%)	322 (19,3%)

wartości przedstawiono w postaci średnia (SD), o ile nie zaznaczono inaczej;

* rasa czarna lub afro-amerykańska;

** pacjenci o masie ciała ≤ 60 kg lub z klirensiem kreatyniny 30-50 ml/min, jak również pacjenci otrzymujący jednocześnie terapię z zastosowaniem inhibitorów P-gp (tj. werapamil, chinidyna), otrzymali edoksaban w dawce 30 mg zamiast 60 mg w celu utrzymania podobnej ekspozycji jak w kohorcie 60 mg;

*** pacjent mógł mieć kilka czynników ryzyka; przejściowe czynniki ryzyka obejmują niedawno przebytą operację, uraz, unieruchomienie, stosowanie estrogenu.

2.3.2.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat ekspozycji pacjentów na leczenie oraz czasu obserwacji w badaniu Hokusai-VTE (por. Tab. 20).

Tab. 20. Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji pacjentów włączonych do randomizowanego badania klinicznego dla edoksabanu.

Hokusai-VTE	Wszyscy pacjenci		Pacjenci tylko z ZŻG		Pacjenci z ZP	
	edoksaban (N=4118)	warfaryna (N=4122)	edoksaban (N=2468)	warfaryna (N=2453)	edoksaban (N=1650)	warfaryna (N=1669)
Rzeczywisty czas trwania leczenia badanym lekiem						
3 mies.	485 (11,8%)	528 (12,8%)	299 (12,1%)	306 (12,5%)	186 (11,3%)	222 (13,3%)
>3 i ≤6 mies.	1076 (26,1%)	1084 (26,3%)	600 (24,3%)	602 (24,5%)	476 (28,9%)	482 (28,9%)
>6 mies.	2557 (62,1%)	2510 (60,9%)	1569 (63,6%)	1545 (63,0%)	988 (59,9%)	965 (57,8%)
12 mies.	1661 (40,3%)	1659 (40,2%)	1054 (42,7%)	1048 (42,7%)	607 (36,8%)	611 (36,6%)
Czas stosowania leku (l. dni)						
średnia (SD)	250,3 (SD=111,8)	248,4 (SD=112,6)	253,9 (SD=112,9)	254,3 (SD=111,9)	244,9 (SD=109,8)	239,8 (SD=113,2)
mediana	265	261	278	282	236	214

2.3.2.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W Tab. 21 przedstawiono szczegółowe informacje na temat chorych, którzy nie ukończyli badania Hokusai-VTE.

Tab. 21. Przyczyny wykluczenia pacjentów z obserwacji w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.

Hokusai-VTE	edoksaban	warfaryna
liczba randomizowanych pacjentów	4143	4149
liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup	25 (0,6%)	27 (0,7%)
Przyczyny wykluczenia z obserwacji		
zgon	132 (3,2%)	126 (3,1%)
wycofanie zgody	36 (0,9%)	34 (0,8%)
utrata z obserwacji	7 (0,2%)	4 (0,1%)
inne przyczyny	6 (0,1%)	3 (0,1%)

2.3.2.5 Opis punktów końcowych

W Tab. 22 zostały wymienione pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe oraz inne elementy poddane ocenie w badaniu Hokusai-VTE włączonym do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 22. Punkty końcowe oceniane w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.

Badanie	Oceniane punkty końcowe
Hokusai-VTE	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania nawrotu objawowej ŻChZZ, zdefiniowana jako złożony punkt końcowy obejmujący: nawrót ZZG; nowy, objawowy i niezakończony zgonem epizod ZP; epizod ZP zakończony zgonem <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy obejmujący pierwszorzędowy punkt końcowy oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych • złożony punkt końcowy obejmujący pierwszorzędowy punkt końcowy oraz zgon z dowolnej przyczyny <p>Główny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania istotnego klinicznie krwawienia, zdefiniowana jako złożony punkt końcowy obejmujący poważne krwawienie* lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie <p>Inne punkty końcowe raportowane w badaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony • jakiegokolwiek krwawienie • zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia • poważne zdarzenia niepożądane • poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku • zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem ogółem prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku • zdarzenia sercowo-naczyniowe • złożony punkt końcowy obejmujący: nawrót ŻChZZ, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, zatorowość obwodowa niezakończona zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych • korzyści kliniczne netto, zdefiniowane jako złożony punkt końcowy obejmujący objawowy nawrót ŻChZZ oraz poważne krwawienia

2.3.2.6 Randomizacja i zaślepienie badań

W Tab. 23 przedstawiono informacje o randomizacji oraz zaślepieniu w badaniu pierwotnym dla edoksabanu (Hokusai-VTE) włączonym do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 23. Randomizacja oraz zaślepienie w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
Hokusai-VTE	<p>Pacjenci randomizowani byli w stosunku 1:1 do grupy edoksabanu lub warfaryny. Randomizacja przeprowadzona została z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/internetowej. Stratyfikacja prowadzona była ze względu na diagnozę (ZP z lub bez ZZG lub tylko ZZG), obecność lub brak przejściowych czynników ryzyka oraz dawkę edoksabanu.</p>	<p>Wszyscy pacjenci otrzymali terapię początkową (bez zaślepienia) z zastosowaniem enoksaparyny lub HNF przez co najmniej 5 dni*. Podawanie edoksabanu lub warfaryny odbywało się przy podwójnym zaślepieniu (<i>double blind</i>) i z wykorzystaniem metody maskowania (<i>double dummy</i>) – tzn. pacjenci otrzymali edoksaban i placebo lub warfarynę i placebo**.</p>

* terapia jest kontynuowana do momentu, gdy wartość INR (rzeczywista lub fikcyjna) w dwóch pomiarach wykonanych z co najmniej 1-dniowym odstępem wynosi $\geq 2,0$;

** wraz z regularnym badaniem krwi i raportowaniem rzeczywistych lub fikcyjnych wyników INR.

2.3.2.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 24 przedstawiono informacje o hipotezie zerowej oraz typie analizy w badaniu pierwotnym dla edoksabanu włączonym do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 24. Hipoteza zerowa i typ analizy w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
Hokusai-VTE	<p>Badanie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy o nie mniejszej skuteczności (<i>non-inferiority</i>) edoksabanu w porównaniu z warfaryną w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego dot. skuteczności. Przyjęto górną granicę przedziału ufności dla ilorazu ryzyka równą 1,5 i test dwustronny, $\alpha=0,05$. Margines ten odpowiada zachowaniu $\geq 70\%$ efektu leczenia warfaryną.</p> <p>Przy założeniu jednakowej skuteczności edoksabanu i warfaryny oszacowano, że w badaniu musi wystąpić 220 epizodów w celu uzyskania 85% mocy do wykazania nie mniejszej skuteczności edoksabanu. Kiedy ustalono, że docelowa liczba epizodów zostanie osiągnięta, wyznaczono termin zakończenia badania tak, że ostatni pacjent poddany randomizacji ukończy 6 mies. leczenia i obserwacji. Przy założeniu 3% występowania pierwszorzędowego punktu końcowego oszacowano, że do badania należy włączyć do najmniej 7500 pacjentów.</p> <p>W przypadku wykazania nie mniejszej skuteczności edoksabanu w porównaniu z warfaryną, testowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) edoksabanu. Analizę prowadzono w populacji mITT przy założeniu tego samego modelu proporcjonalnego ryzyka i $\alpha=0,01$ (test dwustronny).</p>	<p>Analiza skuteczności prowadzona była w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT) obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Analiza główna uwzględniała wszystkie punkty końcowe dot. skuteczności od momentu randomizacji do końca 12 mies. lub zakończenia badania (całkowity okres badania), niezależnie od czasu trwania leczenia pacjenta w badaniu. Ponadto, pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono również w okresie stosowania leczenia – tj. czas, w którym pacjenci otrzymywali badany lek lub w ciągu 3 dni po zakończeniu lub przerwaniu terapii. Analiza punktów końcowych dot. krwawienia obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (populacja, w której oceniano bezpieczeństwo).</p>

2.3.2.8 Ocena wiarygodności badań randomizowanych

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOT-MiT wg skali Jadad oraz z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Badanie Hokusai-VTE oceniono na 4 pkt. wg skali Jadad – niższa ocena wynika z braku szczegółowego opisu metody randomizacji pacjentów do badania, przy czym nie wydaje się, aby brak ten wpływał w sposób istotny na wnioski z przeprowadzonej analizy (por. Tab. 25). Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane oceniono ogółem jako nieznanne – por. Tab. 26.

Tab. 25. Ocena jakości randomizowanego badania klinicznego dla edoksabanu według skali Jadad.

Badanie	Hokusai-VTE
Randomizacja	1
Metoda podwójnie ślepej próby	2
Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	1
Punktacja sumaryczna wg Jadad	4

Tab. 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.

Badanie	Hokusai-VTE
Randomizacja	nieznane
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Ogólna jakość	nieznane

3 Przegląd systematyczny dla komparatorów

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla edoksabanu zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z antagonistą witaminy K (warfaryną) – por. rozdz. 2.3. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących edoksaban z podstawowymi komparatorami wskazanymi w PICO, tj. dabigatranem i rywaroksabanem, konieczne było przeprowadzenie porównań pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W tym celu przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania dabigatranu i rywaroksabanu w porównaniu z antagonistą witaminy K w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

3.1 Metodyka przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów

3.1.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2009] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w rozdz. 12.2. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Ze względu na poszukiwanie randomizowanych badań klinicznych, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównań pośrednich w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w odniesieniu do edoksabanu zastosowano filtry ukierunkowane na wyszukiwanie badań klinicznych dostępne w poszczególnych bazach danych.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

3.1.2 Selekcja informacji

Selekcję badań na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadziło dwóch badaczy (E.R., I.L.) w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 3.1.3). Selekcję prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, niemieckim, francuskim i polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE: 04.04.2016 r.

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: dorośli z żylną chorobą zatorowo-zakrzepową (zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną) lub ryzykiem nawrotu tej choroby;
- interwencja (dawkowanie zgodnie z ChPL):
 - dabigatran;
 - rywaroksaban;
- komparator:
 - antagonistą witaminy K (warfaryna, acenokumarol);
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - ocena skuteczności:
 - pierwszy nawrót żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) lub zgon związany z ŻChZZ;
 - ZP zakończona zgonem;
 - zgon, bez wykluczenia ZP;
 - ZP niezakończona zgonem, z lub bez ZZG;
 - ZZG;
 - ocena bezpieczeństwa:
 - poważne krwawienie zakończone zgonem;
 - poważne krwawienie niezakończony zgonem;
 - jakiegokolwiek krwawienie;
 - zdarzenia niepożądane występujące w trakcie stosowanego leczenia,
 - poważne zdarzenia niepożądane,
 - poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii;
 - zdarzenie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania terapii;
 - jakość życia;
- metodyka badania:
 - opublikowane, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania pierwotne przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych (w przypadku grup skrzyżowanych, jeżeli była taka możliwość, analizowano dane z pierwszego okresu badania, tj. do momentu skrzyżowania);

- wyniki przedstawione dla leczenia ŻChZZ lub leczenia i profilaktyki wtórnej ŻChZZ łącznie (z uwagi na dostępność wyników dla edoksabanu w takiej postaci);
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 3.1.3 oraz dodatkowo z uwagi na:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i poglądowe;
 - listy do redakcji;
 - opisy przypadków;
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne;
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania);
 - badania opublikowane jedynie w postaci doniesień konferencyjnych;
- wyniki przedstawione wyłącznie dla profilaktyki wtórnej ŻChZZ.

3.1.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań (ryzyko błędu systematycznego) oceniono opisowo wg Cochrane (por. rozdz. 16) oraz przy użyciu skali Jadad (por. rozdz. 17).

Publikacje oceniano pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (E.R., I.L.). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku [AOTMiT 2009], por. Tab. 2.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (E.R.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (J.J-L.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów

W ramach przeglądu systematycznego dot. badań pierwotnych dla komparatorów oceniono wstępnie 862 artykuły pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu 133 powtórzeń zidentyfikowano 60 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 3.1.3). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 24 zostały wykluczone z niniejszego przeglądu. Z referencji odnalezionych doniesień zidentyfikowano dodatkowo 3 publikacje dot. odnalezionych randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów.

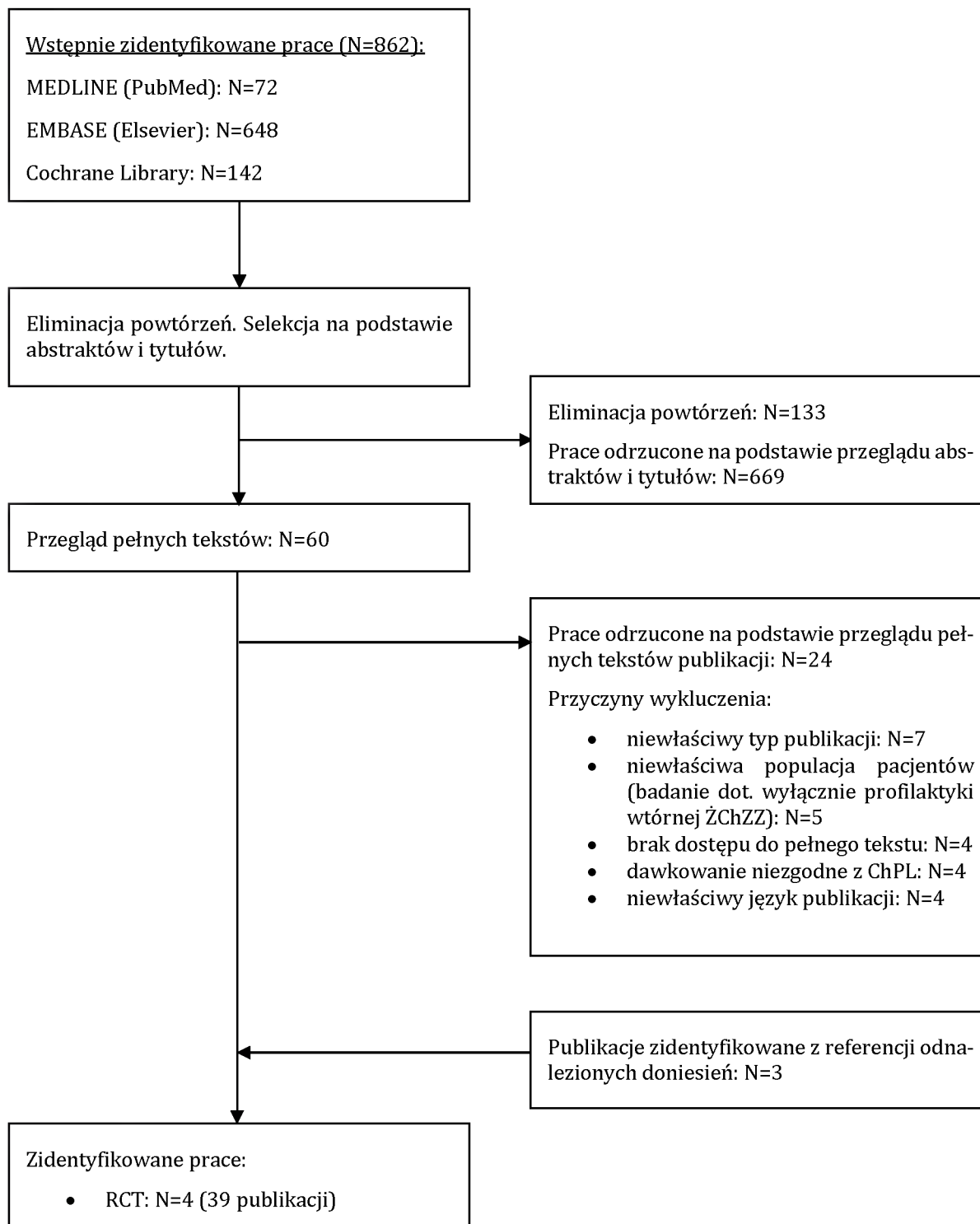
Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono 4 randomizowane badania kliniczne (39 publikacji), w tym 2 RCT dot. dabigatranu (RE-COVER, RE-COVER II) i 2 dot. RCT rywaroksabanu (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 13.2 oraz 14.2.

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Ryc. 3).

Jak wspomniano w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD 2016], od 1 maja 2016 r. rywaroksaban refundowany jest wyłączenie w leczeniu ZŻG oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP po ostrej ZŻG u osób powyżej 18. roku życia. Tym samym nie jest refundowany w leczeniu ZP i nie stanowi w tej populacji pacjentów komparatora dla edoksabanu. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego badania zaprojektowanego na ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa rywaroksabanu w populacji pacjentów wyłącznie z profilaktyką wtórną. Jedyne odnalezione badanie przeprowadzone w populacji z ZP, tj. EINSTEIN-PE, nie wyróżnia subpopulacji pacjentów z profilaktyką wtórną – w badaniu nie przedstawiono osobnych wyników dla leczenia i profilaktyki ZP. Ze względu na to, że jest to jedyne dostępne badanie dot. stosowania rywaroksabanu w populacji pacjentów z ZP, w niniejszej analizie zdecydowano się na wykorzystanie wyników dla całkowitej populacji pacjentów uznając, że stanowi ono najlepsze źródło danych.

Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 3.2.1.

Ryc. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – randomizowane badania kliniczne (diagram QUOROM).



3.2.1 Charakterystyka badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz danych zidentyfikowano cztery randomizowane badania kliniczne – dwa dotyczące stosowania dabigatranu w porównaniu z warfaryną (RE-COVER, RE-COVER II) oraz dwa dotyczące stosowania rywaroksabanu w porównaniu z enoksaparyną/VKA (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE).

Wszystkie włączone badania były międzynarodowymi, wielośrodkowymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi z grupami równoległymi. Badania dla dabigatranu zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, podczas gdy badania dla rywaroksabanu były badaniami otwartymi. Liczebność populacji w badaniach jest zróżnicowana – od 2564 pacjentów (RE-COVER) do 4833 pacjentów (EINSTEIN-PE). Horyzont czasowy badań dla dabigatranu wynosił 6 mies. (przy czym po 30 dniach od zakończenia badania przeprowadzono dodatkową ocenę), zaś czas obserwacji w badaniach dla rywaroksabanu wynosił 12 mies. Badanie RE-COVER i RE-COVER II przeprowadzono w populacji łącznej pacjentów z ZZG i ZP, natomiast badania dot. stosowania rywaroksabanu prowadzono osobno dla każdej populacji, tj. ZZG (EINSTEIN-DVT) oraz ZP (EINSTEIN-PE). We wszystkich badaniach szczegółowo opisano protokół leczenia oraz zastosowane metody statystyczne, jak również przedstawiono uzasadnienie liczebności próby.

Dokładną charakterystykę randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów.

Badanie	RE-COVER	RE-COVER II	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE
Metoda badania	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia
Rodzaj badania	równoległe	równoległe	równoległe	równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	228 ośrodków, 29 krajów	208 ośrodków, Australia, Bułgaria, Chiny, Czechy, Dania, Filipiny, Francja, Hiszpania, Holandia, Indie, Izrael, Kanada, Korea, Malezja, Norwegia, Nowa Zelandia, Polska, RPA, Rosja, Singapur, Słowacja, Szwecja, Tajlandia, Tajwan, Turcja, Ukraina, USA, Węgry, Wielka Brytania, Włochy	239 ośrodków, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Chiny, Czechy, Dania, Filipiny, Francja, Hiszpania, Holandia, Hongkong, Indie, Indonezja, Izrael, Kanada, Korea Południowa, Malezja, Niemcy, Norwegia, Nowa Zelandia, Polska, RPA, Singapur, Szwajcaria, Szwecja, Tajlandia, Tajwan, USA, Węgry, Wielka Brytania, Włochy	263 ośrodki, Andora, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Chiny, Czechy, Dania, Estonia, Filipiny, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Hongkong, Indie, Indonezja, Irlandia, Izrael, Kanada, Korea Południowa, Litwa, Łotwa, Malezja, Niemcy, Norwegia, Nowa Zelandia, Polska, RPA, Singapur, Szwajcaria, Szwecja, Tajlandia, Tajwan, Węgry, USA, Wielka Brytania, Włochy
Czas obserwacji	6 mies. + 30 dni*	6 mies. + 30 dni**	12 mies.	12 mies.
Populacja	dorośli z ostrą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	dorośli z ostrą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	dorośli z ostrą, objawową, potwierdzoną proksymalną zakrzepicą żył głębokich, bez objawowej zatorowości płucnej	dorośli z ostrą, objawową zatorowością płucną z lub bez zakrzepicy żył głębokich
Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	2564	2589	3449	4833
Rodzaj interwencji (N)	dabigatran - 150 mg b.i.d. (N=1273)	dabigatran - 150 mg b.i.d. (N=1280)	rywaroksaban - 15 mg b.i.d. przez 3 tyg., następnie 20 mg q.d. przez 3, 6 lub 12 mies. (N=1731)	rywaroksaban - 15 mg b.i.d. przez 3 tyg., następnie 20 mg q.d. przez 3, 6 lub 12 mies. (N=2420)

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Badanie	RE-COVER	RE-COVER II	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE
Porównanie (N)	warfaryna – dawka wg INR (N=1266)	warfaryna – dawka wg INR (N=1288)	enoksaparyna/VKA – dawka wg INR (N=1718)***	enoksaparyna/VKA – dawka wg INR (N=2413)***
Szczegółowy protokół leczenia	opisany	opisany	opisany	opisany
Metody statystyczne	opisane	opisane	opisane	opisane
Uzasadnienie liczebności próby	tak	tak	tak	tak
Typ analizy	mITT	mITT	ITT	ITT
Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	223/2564 (8,70%)	262/2589 (10,12%)	440/3449 (12,76%)	555/4832 (11,49%)
Identyfikator badania	NCT00291330	NCT00680186	NCT00440193	NCT00439777
Podtyp badania wg Wytycznych AOTMiT	IIA	IIA	IIA	IIA
Udział sponsora	opisany; badanie finansowane przez Boehringer Ingelheim	opisany; badanie finansowane przez Boehringer Ingelheim	opisany; badanie finansowane przez Bayer Schering Pharma oraz Ortho-McNeil	opisany; badanie finansowane przez Bayer HealthCare and Janssen Pharmaceuticals

* badanie zaprojektowano na 6 mies.; dodatkowa wizyta wystąpiła po 30 dniach po zakończeniu badania, o ile pacjent nie przerwał badania w jego trakcie, nie rozpoczął stosowania terapii przeciwkrzepliwej bez zaślepienia lub nie został włączony do innego badania;

** badanie zaprojektowano na 6 mies.; dodatkowa wizyta wystąpiła po 30 dniach po zakończeniu badania, o ile pacjent nie przerwał badania w jego trakcie lub nie został włączony do badania, w którym stosowano długotrwałe leczenie przeciwkrzepliwe;

*** Pacjenci przypisani do terapii standardowej otrzymywali enoksaparynę podskórnie w dawce 1,0 mg/kg masy ciała b.i.d. oraz warfarynę lub acenokumarol w ciągu 48 godz. od momentu randomizacji. Stosowanie enoksaparyny zostało przerwane, gdy INR osiągnęło wartość $\geq 2,0$ w ciągu 2 kolejnych dni i pacjent otrzymał co najmniej 5 dni terapii enoksaparyna. Dawka VKA dostosowywana była do uzyskania wartości INR równej 2,0-3,0.

3.2.1.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

W Tab. 28 zestawiono najważniejsze kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dla komparatorów.

Tab. 28. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w randomizowanych badaniach klinicznych dla komparatorów.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
RE-COVER	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 lat; • obiektywnie zdiagnozowana ostra, objawowa, proksymalna ZŻG kończyn dolnych lub ZP; • pacjenci, u których 6 mies. terapia przeciwzakrzepowa została uznana za odpowiednie leczenie; <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy choroby utrzymujące się >14 dni; • ZP z niestabilnością hemodynamiczną lub wymagająca leczenia trombolitycznego; • inne wskazania do stosowania warfaryny; • niedawno przebyta niestabilna choroba wieńcowa; • wysokie ryzyko krwawienia; • choroba wątroby z poziomem aminotransferazy $\geq 2 \times$ GGN; • klirens kreatyniny <30 ml/min; • oczekiwana długość życia <6 mies.; • przeciwwskazania do stosowania heparyny lub radiologicznego środka kontrastowego; • ciąża lub ryzyko zajścia w ciążę; • wymagana długoterminowa terapia lekami przeciwplatekcyjnymi (≤ 100 mg/dzień kwasu acetylosalicylowego było akceptowalne).
RE-COVER II	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 lat; • obiektywnie zdiagnozowana ostra, objawowa, proksymalna ZŻG kończyn dolnych lub ZP; • pacjenci, u których 6 mies. terapia przeciwzakrzepowa została uznana za odpowiednie leczenie; <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy choroby utrzymujące się >14 dni; • ZP z niestabilnością hemodynamiczną lub wymagająca leczenia trombolitycznego; • inne wskazania do stosowania warfaryny; • niedawno przebyta niestabilna choroba wieńcowa; • wysokie ryzyko krwawienia; • choroba wątroby z poziomem aminotransferazy $\geq 3 \times$ GGN; • klirens kreatyniny <30 ml/min; • oczekiwana długość życia <6 mies.; • przeciwwskazania do stosowania heparyny lub radiologicznego środka kontrastowego; • ciąża lub ryzyko zajścia w ciążę; • wymagana długoterminowa terapia lekami przeciwplatekcyjnymi (≤ 100 mg/dzień kwasu acetylosalicylowego było akceptowalne).

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
EINSTEIN-DVT	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 lat; • potwierdzona ostra, objawowa proksymalna zakrzepica żył głębokich bez objawowej zatorowości płucnej; <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie terapeutycznej dawki HDCz, fondaparynuksu lub HNF dłużej niż 48 godzin; • przyjęcie więcej niż jednej dawki VKA w okresie poprzedzającym randomizację; • trombektomia, umieszczenie filtru w żyłę głównej dolnej lub terapia fibrynolityczna bieżącego epizodu choroby; • przeciwwskazanie do leczenia przeciwkrzepliwego enoksaparyną, warfaryną lub acenokumarolem; • inne wskazania do stosowania antagonisty witaminy K; • klirens kreatyniny < 30 ml/min; • istotna klinicznie choroba wątroby (np.: ostre zapalenie wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby) lub ALAT $\geq 3x$ GGN; • bakteryjne zapalenie wsierdza; • czynne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia, będące przeciwwskazaniem do stosowania leczenia przeciwkrzepliwego; • SBP > 180 mm Hg lub DBP > 110 mm Hg; • kobiety w wieku rozrodczym niestosujące środków antykoncepcyjnych, ciąża, okres karmienia; • jednoczesne przyjmowanie silnych inhibitorów (np. inhibitor proteazy HIV lub ketokonazol) lub induktorów cytochromu P-450 3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina). • udział w innym eksperymentalnym programie farmakoterapeutycznym w ciągu 30 dni przed badaniami przesiewowymi; • oczekiwana długość życia < 3 miesięcy.
EINSTEIN-PE	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 lat; • potwierdzona ostra, objawowa zatorowość płucna z lub bez objawowej zakrzepicy żył głębokich; <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trombektomia, umieszczenie filtru w żyłę głównej dolnej lub terapia fibrynolityczna bieżącego epizodu choroby; • inne wskazania do stosowania antagonisty witaminy K; • stosowanie terapeutycznej dawki HDCz, fondaparynuksu lub HNF dłużej niż 48 godzin; • przyjęcie więcej niż jednej dawki VKA w okresie poprzedzającym randomizację; • udział w innym badaniu farmakoterapeutycznym w ciągu 30 dni; • klirens kreatyniny < 30 ml/min; • istotna klinicznie choroba wątroby (np.: ostre zapalenie wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby) lub ALAT $\geq 3x$ GGN; • bakteryjne zapalenie wsierdza; • oczekiwana długość życia < 3 miesięcy; • czynne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia, będące przeciwwskazaniem do stosowania enoksaparyna lub VKA; • SBP > 180 mm Hg lub DBP > 110 mm Hg; • kobiety w wieku rozrodczym niestosujące środków antykoncepcyjnych, ciąża, okres karmienia; • przeciwwskazanie do leczenia przeciwkrzepliwego enoksaparyną, warfaryną lub acenokumarolem; • jednoczesne przyjmowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. inhibitor proteazy HIV lub ketokonazol) lub induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna).

3.2.1.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

W przypadku badań dla dabigatranu (por. Tab. 29) informacje na temat charakterystyki początkowej pacjentów przedstawiono dla 2539 pacjentów w badaniu RE-COVER oraz 2568 pacjentów w badaniu RE-COVER II. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (ok. 58,4% i 60,6%, odpowiednio w badaniu RE-COVER i RE-COVER II), a średni wiek wyniósł ok. 54,7 lat w badaniu RE-COVER i ok. 54,9 lat w badaniu RE-COVER II.

W przypadku badań dla rywaroksabanu (por. Tab. 30) informacje na temat charakterystyki początkowej pacjentów przedstawiono dla 3449 pacjentów w badaniu EINSTEIN-DVT oraz 4832 pacjentów w badaniu EINSTEIN-PE. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (ok. 56,9% i 52,9%, odpowiednio w badaniu EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE), a średni wiek wyniósł ok. 56,1 lat w badaniu EINSTEIN-DVT i ok. 57,7 lat w badaniu EINSTEIN-PE.

Tab. 29. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów – dabigatran.

	RE-COVER		RE-COVER II	
	dabigatran (N=1273)	warfaryna (N=1266)	dabigatran (N=1280)	warfaryna (N=1288)
wiek	55,0 (SD=15,8)	54,4 (SD=16,2)	54,7 (SD=16,2)	55,1 (SD=16,3)
pleć męska (%)	738 (58,0%)	746 (58,9%)	781 (61,0%)	776 (60,2%)
rasa (%) (biała/czarna/azjatycka)	95,2/2,8/2,0	94,4/2,4/3,2	77,6/1,5/20,9	77,6/1,5/21,0
ŻChZZ w wywiadzie	327 (25,7%)	322 (25,4%)	247 (19,3%)	203 (15,8%)
masa ciała (kg)	85,5 (SD=19,2)	84,2 (SD=18,3)	83,2 (SD=19,7)	82,9 (SD=19,6)
klirens kreatyniny (ml/min)	105,8 (SD=40,7)	104,4 (SD=39,9)	108,2 (SD=43,7)	107,1 (SD=41,1)
diagnoza początkowa				
tylko ŻŻG	880 (69,1%)	869 (68,6%)	877 (68,5%)	873 (67,8%)
tylko ZP	270 (21,2%)	271 (21,4%)	298 (23,3%)	297 (23,1%)
ŻŻG i ZP	121 (9,5%)	124 (9,8%)	104 (8,1%)	117 (9,1%)
inna niż ŻŻG i ZP	2 (0,2%)	2 (0,2%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)

Tab. 30. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów – rywaroksaban.

	EINSTEIN-DVT		EINSTEIN-PE	
	rywaroksaban (N=1731)	enoksaparyna/VKA (N=1718)	rywaroksaban (N=2419)	enoksaparyna/VKA (N=2413)
wiek	55,8 (SD=16,4)	56,4 (SD=16,3)	57,9 (SD=7,3)	57,5 (SD=7,2)
pleć męska (%)	993 (57,4%)	967 (56,3%)	1309 (54,1%)	1247 (51,7%)
ŻChZZ w wywiadzie	336 (19,4%)	330 (19,2%)	455 (18,8%)	489 (20,3%)
masa ciała (%)				
≤50 kg	37 (2,1%)	49 (2,9%)	38 (1,6%)	43 (1,8%)
>50 kg do 100 kg	1443 (83,4%)	1422 (82,8%)	2034 (84,1%)	2010 (83,3%)
>100 kg	245 (14,2%)	246 (14,3%)	345 (14,3%)	359 (14,9%)
brakujące dane	6 (0,3%)	1 (0,1%)	2 (0,1%)	1 (0,1%)
klirens kreatyniny (%)				
<30 ml/min	6 (0,3%)	9 (0,5%)	4 (0,2%)	2 (0,1%)
30-49 ml/min	115 (6,6%)	120 (7,0%)	207 (8,6%)	191 (7,9%)
50-79 ml/min	393 (22,7%)	399 (23,2%)	637 (26,3%)	593 (24,6%)
≥80 ml/min	1193 (68,9%)	1170 (68,1%)	1555 (64,3%)	1617 (67,0%)
brakujące dane	24 (1,4%)	20 (1,2%)	16 (0,7%)	10 (0,4%)
diagnoza początkowa				
tylko ZŻG	1708 (98,7%)	1697 (98,8%)	b.d.	b.d.
tylko ZP	12 (0,7%)	11 (0,6%)	b.d.	b.d.

b.d. – brak danych

3.2.1.3 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

We wszystkich badaniach włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono przyczyny wykluczenia pacjentów z obserwacji. Informacje z poszczególnych badań przedstawiono poniżej (por. Tab. 31, Tab. 32, Tab. 33, Tab. 34).

Tab. 31. Przyczyny wykluczenia pacjentów z obserwacji w randomizowanym badaniu klinicznym RE-COVER.

RE-COVER	dabigatran	warfaryna
liczba randomizowanych pacjentów	1280	1284
liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup	7 (0,5%)	18 (1,4%)
Przyczyny wykluczenia z obserwacji		
zdarzenia niepożądane	47 (3,7%)	40 (3,2%)
wycofanie zgody	22 (1,7%)	25 (2,0%)
utrata z obserwacji	16 (1,3%)	11 (0,9%)
niestosowanie się do zaleceń lekarza	13 (1,0%)	20 (1,6%)
inne przyczyny	3 (0,2%)	1 (0,1%)

Tab. 32. Przyczyny wykluczenia pacjentów z obserwacji w randomizowanym badaniu klinicznym RE-COVER II.

RE-COVER II	dabigatran	warfaryna
liczba randomizowanych pacjentów	1293	1296
liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup	13 (1,0%)*	13 (1,0%)
Przyczyny wykluczenia z obserwacji		
zdarzenia niepożądane	47 (3,7%)	44 (3,4%)
wycofanie zgody	32 (2,5%)	39 (3,0%)
niestosowanie się do zaleceń lekarza	31 (2,4%)	26 (2,0%)
utrata z obserwacji	11 (0,9%)	6 (0,5%)
inne przyczyny	4 (0,3%)	1 (0,1%)

* w tym 7 pacjentów nie otrzymało terapii rywaroksabanem i 6 pacjentów otrzymało terapię enoksaparyna/VKA zamiast terapii rywaroksabanem

Tab. 33. Przyczyny wykluczenia pacjentów z obserwacji w randomizowanym badaniu klinicznym EINSTEIN-DVT.

EINSTEIN-DVT	rywaroksaban	enoksaparyna/VKA
liczba randomizowanych pacjentów	1731	1718
liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup	7 (0,4%)	13 (0,8%)
Przyczyny wykluczenia z obserwacji		
zdarzenia niepożądane	74 (4,3%)	67 (3,9%)
wycofanie zgody	34 (2,0%)	67 (3,9%)
utrata z obserwacji	15 (0,9%)	18 (1,1%)
inne przyczyny	73 (4,2%)	92 (5,4%)

Tab. 34. Przyczyny wykluczenia pacjentów z obserwacji w randomizowanym badaniu klinicznym EINSTEIN-PE.

EINSTEIN-PE	rywaroksaban	enoksaparyna/VKA
liczba randomizowanych pacjentów	2420	2413
liczba pacjentów, którzy zostali wykluczeni ze względu na nieważne wyrażenie zgody na udział w badaniu	1 (<0,1%)	0 (0,0%)
liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup	7 (0,3%)	8 (0,3%)
Przyczyny wykluczenia z obserwacji		
zdarzenia niepożądane	111 (4,6%)	92 (3,8%)
wycofanie zgody	66 (2,7%)	118 (4,9%)
utrata z obserwacji	8 (0,3%)	10 (0,4%)
inne przyczyny	73 (3,0%)	77 (3,2%)

3.2.1.4 Opis punktów końcowych

W Tab. 35 zostały wymienione punkty końcowe poddane ocenie w poszczególnych randomizowanych badaniach pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla komparatorów.

Tab. 35. Punkty końcowe oceniane w randomizowanych badaniach klinicznych dla komparatorów.

Badanie	Oceniane punkty końcowe
RE-COVER	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy obejmujący nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawowa ZŻG • objawowa ZP niezakończona zgonem • zgon związany z ŻChZZ • zgony <p>Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poważne krwawienia • poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie • jakiegokolwiek krwawienia • zdarzenia niepożądane • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania badanego leku • poważne zdarzenia niepożądane • ostre zdarzenia wieńcowe
RE-COVER II	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy obejmujący nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawowa ZŻG • objawowa ZP niezakończona zgonem • zgon związany z ZP • zgony <p>Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poważne krwawienia • krwawienia zakończone zgonem • krwawienia do narządów krytycznych • krwawienia prowadzące do obniżeniu poziomu hemoglobiny lub konieczności transfuzji krwi • poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie • jakiegokolwiek krwawienia • zdarzenia niepożądane • poważne zdarzenia niepożądane • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania badanego leku • ostre zdarzenia wieńcowe • zawał mięśnia sercowego • odsetek pacjentów z ALT >3x GGN i bilirubiną >2x GGN
EINSTEIN-DVT	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawowy nawrót ŻChZZ, zdefiniowany jako złożony punkt końcowy obejmujący ZŻG lub ZP zakończoną lub nie zgonem <p>Główny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania istotnego klinicznie krwawienia, zdefiniowana jako złożony punkt końcowy obejmujący poważne krwawienie lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p>

Badanie	Oceniane punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • zgony • zdarzenia naczyniowe (ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny mózgu, przemijający atak niedokrwienny, zatorowość systemowa) • korzyść kliniczna netto, zdefiniowana jako złożony punkt końcowy obejmujący pierwszorzędowy punkt końcowy oraz poważne krwawienie
EINSTEIN-PE	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawowy nawrót ŻChZZ, zdefiniowany jako złożony punkt końcowy obejmujący zakończoną zgonem lub nie ZP lub ZZG <p>Główny punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania istotnego klinicznie krwawienia, zdefiniowana jako złożony punkt końcowy obejmujący poważne krwawienie lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poważne krwawienie • zgon z dowolnej przyczyny • zdarzenia naczyniowe (ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny mózgu, przemijający atak niedokrwienny, zatorowość systemowa) • korzyść kliniczna netto, zdefiniowana jako złożony punkt końcowy obejmujący pierwszorzędowy punkt końcowy oraz poważne krwawienie

3.2.1.5 Randomizacja i zaślepienie badań

W Tab. 36 przedstawiono informacje o randomizacji oraz zaślepieniu poszczególnych badań pierwotnych dla komparatorów włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 36. Randomizacja oraz zaślepienie w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
RE-COVER	Pacjenci randomizowani byli w stosunku 1:1 do grupy dabigatranu lub warfaryny. Randomizacja przeprowadzona została z wykorzystaniem generowanego komputerowo schematu randomizacji o zmiennej wielkości bloków oraz interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej. Stratyfikacja prowadzona była ze względu na diagnozę (ZP lub ZZG bez ZP) oraz obecność lub brak aktywnego nowotworu.	Alokacja pacjentów do poszczególnych grup została ukryta dla wszystkich badaczy, pracowników centrum koordynującego, pracowników ośrodków klinicznych oraz monitorów klinicznych. Pacjenci otrzymali dabigatran i placebo (o identycznym wyglądzie) lub warfarynę i placebo (o identycznym wyglądzie).
RE-COVER II	Pacjenci randomizowani byli w stosunku 1:1 do grupy dabigatranu lub warfaryny. Randomizacja przeprowadzona została z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i generowanego komputerowo 4-elementowego, blokowego schematu randomizacji. Stratyfikacja prowadzona była ze względu na obecność lub brak objawowej ZP lub aktywnego nowotworu.	Badanie opisane jako podwójnie zaślepienie (<i>double blind</i>), z wykorzystaniem metody maskowania (<i>double dummy</i>). Badanie obejmowało: <ul style="list-style-type: none"> fazę pojedynczego zaślepienia – tj. okres od dnia randomizacji, w którym pacjenci otrzymywali warfarynę lub odpowiadające jej placebo w skojarzeniu z leczeniem pozajelitowym; leczenie dostosowywane było do osiągnięcia INR równego 2,0-3,0; faza ta trwała co najmniej 5 dni lub do czasu, gdy rzeczywiste bądź pozorne wartości INR wynosiły $\geq 2,0$ w ciągu 2 kolejnych pomiarów; fazę podwójnego zaślepienia – tj. okres po zaprzestaniu leczenia pozajelitowego, w którym stosowano badane leki; faza ta trwała 6 mies.
EINSTEIN-DVT	Randomizacja przeprowadzona została z wykorzystaniem skomputeryzowanego systemu odpowiedzi głosowej. Stratyfikacja prowadzona była ze względu na kraj.	Badanie przeprowadzone zostało bez zaślepienia.
EINSTEIN-PE	Randomizacja przeprowadzona została z wykorzystaniem skomputeryzowanego systemu odpowiedzi głosowej. Stratyfikacja prowadzona była ze względu na kraj oraz planowany czas leczenia (3, 6 lub 12 mies.)	Badanie przeprowadzone zostało bez zaślepienia.

3.2.1.6 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 37 przedstawiono informacje o hipotezie zerowej oraz typie analizy w poszczególnych badaniach włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego dla komparatorów.

Tab. 37. Hipoteza zerowa i typ analizy w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
RE-COVER	<p>Badanie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy nie mniejszej skuteczności (<i>non-inferiority</i>) 6 mies. terapii dabigatranem w porównaniu z 6 mies. terapią warfaryną, a także w celu porównania bezpieczeństwa obu terapii.</p> <p>Wielkość próby oszacowano w oparciu o oczekiwany 2% odsetek wystąpień pierwszorzędowego punktu końcowego po 6 mies. w każdej z grup oraz przy uwzględnieniu 90% mocy do wykluczenia HR=2,75 oraz bezwzględnego wzrostu ryzyka o 3,6 pkt. proc. dla pierwszorzędowego punktu końcowego dla dabigatranu, przy teście jednostronnym, $\alpha=0,025$. Marginesy nie mniejszej skuteczności oszacowano tak, aby odpowiadały zachowaniu 57% (dla oceny HR) i 75% (dla oceny różnicy w ryzyku) dolnej granicy 95% przedziału ufności dla skuteczności warfaryny w porównaniu z brakiem leczenia przeciwzakrzepowego, zgodnie z oceną przeprowadzoną w 4 badaniach porównujących przerwanie leczenia warfaryną w 4-6 tyg. z kontynuowaniem leczenia warfaryną przez 3-6 mies.</p> <p>Założono, że dane maksymalnie 20% randomizowanych pacjentów mogą nie zostać poddanych analizie. Wielkość próby oszacowano na 2550 pacjentów, po 1275 w każdej z grup. Oszacowano również, że wystąpienie ogółem 46 zdarzeń spełni powyższe wymagania.</p> <p>Jeżeli oba kryteria potwierdziły hipotezę nie mniejszej skuteczności, testowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) dabigatranu.</p>	<p>Analiza skuteczności prowadzona była w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT) obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.</p> <p>Analizy bezpieczeństwa, w tym epizodów krwawienia, obejmowała pacjentów od momentu otrzymania pierwszej dawki leku do 6 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku; analizy te zostały przeprowadzone w oparciu o rzeczywiście otrzymane leczenie z wykorzystaniem badanego leku. Okres 6 dni po otrzymaniu ostatniej dawki badanego leku nie był uwzględniany w analizie, jeżeli pacjenci rozpoczynali leczenie przeciwzakrzepowe (bez zaślepienia) lub zostali włączeni do badania RE-MEDY.</p>
RE-COVER II	<p>Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy nie mniejszej skuteczności (<i>non-inferiority</i>) terapii dabigatranem w porównaniu z terapią warfaryną oraz w celu porównania bezpieczeństwa obu terapii w ciągu 6 mies. leczenia.</p> <p>Wielkość próby oszacowano w oparciu o oczekiwany 2% odsetek wystąpień nawrotu ŻChZZ w ciągu 6 mies. w każdej z grup oraz przy wymogu 90% mocy do wykluczenia HR=2,75 oraz bezwzględnego wzrostu ryzyka o 3,6 pkt. proc. dla pierwszorzędowego punktu końcowego dla dabigatranu i testu jednostronnego, $\alpha=0,025$.</p>	<p>Analiza skuteczności prowadzona była w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Analiza ta prowadzona była zgodnie z rzeczywistie otrzymanym leczeniem i obejmowała okres od momentu otrzymania pierwszej dawki leku do 6 dni po zakończeniu leczenia. Okres 6 dni po otrzymaniu ostat-</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	<p>Przy możliwości utraty 20% pacjentów z obserwacji w trakcie 6 mies. terapii, wymagana wielkość próby oszacowana została na 2550 pacjentów, po 1275 w każdej z grup oraz ogółem co najmniej 46 zdarzeniach.</p> <p>W przypadku potwierdzenia hipotezy nie mniejszej skuteczności, testowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) dabigatranu.</p>	<p>niej dawki badanego leku został wykluczony z analizy, jeżeli pacjenci zostali włączeni do badania, w którym stosowano przedłużone leczenie przeciwzakrzepowe.</p>
EINSTEIN-DVT	<p>Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy nie mniejszej skuteczności (<i>non-inferiority</i>). Przy założeniu jednakowej skuteczności w obu grupach, ogółem 88 zdarzeń zapewni 90% moc wykazania nie mniejszej skuteczności rywaroksabanu w porównaniu do terapii standardowej, z marginesem wynoszącym 2,0 dla górnej granic 95% przedziału ufności dla obserwowanego HR, przy teście dwustronnym, $\alpha=0,05$. Margines ten odpowiada utrzymaniu co najmniej 50% udowodnionej skuteczności terapii standardowej. Na podstawie 3% częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego wielkość próby oszacowano na ok. 3000 pacjentów. Sprecyzowano a priori, że w przypadku osiągnięcia oszacowanych 88 zdarzeń, zostanie wstrzymana rekrutacja pacjentów do badania. Decyzja ta została podjęta bez wiedzy na temat wyników w obu grupach. W momencie przerwania włączania pacjentów do badania, pacjenci kończyli przypisane im leczenie, z wyjątkiem pacjentów w grupie 12-mies., którzy ukończyli co najmniej 6 mies. leczenia.</p>	<p>Pierwszorzędowa analiza skuteczności prowadzona była w populacji ITT. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przypisane leczenie badanym lekiem. Epizody krwawień zostały uwzględnione w analizie jeżeli wystąpiły w trakcie leczenia lub w ciągu 2 dni od przerwania stosowania badanego leku.</p>
EINSTEIN-PE	<p>Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy nie mniejszej skuteczności (<i>non-inferiority</i>). Przy założeniu jednakowej skuteczności w obu grupach oszacowano, że 88 zdarzeń zapewni 90% moc wykazania nie mniejszej skuteczności rywaroksabanu w porównaniu do terapii standardowej, z marginesem wynoszącym 2,0 dla górnej granic 95% przedziału ufności dla obserwowanego HR, przy teście dwustronnym, $\alpha=0,05$.</p> <p>W protokole badania określono, że w przypadku osiągnięcia oszacowanych 88 zdarzeń nastąpi wstrzymanie rekrutacji pacjentów i ich włączanie do badania. Decyzja ta została podjęta bez wiedzy na temat wyników w obu grupach. W momencie przerwania włączania pacjentów do badania, pacjenci kończyli przypisane im leczenie, z wyjątkiem pacjentów w grupie 12-mies., którzy ukończyli co najmniej 6 mies. leczenia.</p> <p>Zakładając 3% częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego wielkość próby oszacowano na ok. 3000 pacjentów.</p>	<p>Pierwszorzędowa analiza skuteczności prowadzona była w populacji ITT. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Epizody krwawień zostały uwzględnione w analizie jeżeli wystąpiły w trakcie leczenia lub w ciągu 2 dni od przerwania stosowania badanego leku.</p>

3.2.1.7 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOT-MiT wg skali Jadad oraz z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Badania dla dabigatranu uzyskały średnią ocenę 4,0 pkt. wg Jadad – niższa ocena wynika z braku opisu metody randomizacji pacjentów do badań. Badania dla rywaroksabanu oceniono na średnio 2,0 pkt. wg Jadad co wynika zarówno z braku opisu metody randomizacji pacjentów do badań, jak i z braku zaślepienia badania. Nie wydaje się, aby brak opisu metody randomizacji pacjentów w istotny sposób wpływał na wnioski z przeprowadzonej analizy. Podobnie brak zaślepienia badań EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE nie wydaje się mieć istotnego wpływu na wyniki – wszystkie zdarzenia dot. ocenianych punktów końcowych klasyfikowane były przez centralną komisję, której członkowie nie byli informowani o przypisaniu pacjentów do poszczególnych terapii (por. Tab. 38).

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane dla wszystkich analizowanych badań oceniono ogółem jako nieznanne – por. Tab. 39.

Tab. 38. Ocena jakości randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów według skali Jadad.

Badanie	RE-COVER	RE-COVER II	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE
Randomizacja	1	1	1	1
Metoda podwójnie ślepej próby	2	2	0	0
Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	1	1	1	1
Punktacja sumaryczna wg Jadad	4	4	2	2

Tab. 39. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w randomizowanych badaniach klinicznych dla komparatorów.

Badanie	RE-COVER	RE-COVER II	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE
Randomizacja	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	niskie	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólna jakość	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane

4 Strategia analizy badań

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub p-value odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano na podstawie wykresów, jeśli nie zamieszczono danych w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez pomnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie). W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu pierwotnym, o ile definicje punktu końcowego i charakterystyka poszczególnych badań były zbliżone, przeprowadzano także metaanalizę wyników.

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz oraz metaanaliz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Dodatkowo na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonywano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), metaanalizę wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych (ang. *random effect*). W przypadku badań, w których w jednym z ramion nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

W niniejszej analizie wszystkie oszacowane wyniki dot. różnicy ryzyka przedstawiono w postaci punktów procentowych (p.p.). Taka prezentacja wyników nie była możliwa jedynie w przypadku wykresów dla metaanaliz pochodzących z programu RevMan.

W niniejszej analizie porównania pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa edoksabanu z dabigatranem i rywaroksabanem przeprowadzono metodą Buchera [Bucher 1997]. Jest to najbardziej znana i uzasadniona metodologicznie metoda porównania pośredniego,

która pierwotnie została zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) i ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza MS Excel 2010.

5 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2009], przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodologiczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów. W przypadku zmienności metodologicznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodologicznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Również różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodologicznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazuje, że badania nie szacują tej samej wielkości, ale niekoniecznie sugeruje, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodologiczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Heterogeniczność statystyczna oceniana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Ze względu na to, że zmienność kliniczna i metodologiczna zawsze występuje w metaanalizie, wg niektórych źródeł heterogeniczność statystyczna jest nieunikniona. Tym samym test niejednorodności jest bez znaczenia dla wyboru metody analizy – heterogeniczność występuje zawsze, bez względu na to czy udało się ją wykryć za pomocą testu statystycznego czy nie. Z tego względu opracowano metody ilościowego szacowania niespójności pomiędzy badaniami, które skupiają się na oszacowaniu wpływu heterogeniczności na wynik analizy, raczej niż na stwierdzeniu jej obecności. Przydatną statystyką oceny ilościowej niejednorodności jest statystyka I^2 :

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) \times 100\%$$

gdzie: Q – statystyka chi-kwadrat; df – liczba stopni swobody.

Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration, progi dotyczące interpretacji wartości I^2 mogą być mylące, gdyż znaczenie zmienności zależy od kilku czynników. Orientacyjna interpretacja wyników I^2 jest następująca:

- od 0% do 40%: może nie mieć znaczenia;
- od 30% do 60%: może reprezentować umiarkowaną różnorodność;
- od 50% do 90%: może reprezentować znaczącą różnorodność;
- od 75% do 100%: znacząca heterogeniczność.

Jak wspomniano w rozdz. 4, w niniejszej analizie przyjęto próg $I^2=50\%$. W przypadku wartości I^2 powyżej ww. progu metaanalizę wyników wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych.

Zgodnie z wytycznymi, badania dla każdej interwencji powinny być analizowane i prezentowane osobno, zaś metaanalizę należy rozważyć w przypadku wystarczającej jednorodności badań w zakresie uczestników badania, interwencji oraz punktów końcowych.

5.1 Synteza ilościowa

5.1.1 Edoksaban

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (Hokusai-VTE), w związku z czym nie stosowano metod syntezy ilościowej wyników. Z tego względu nie oceniano heterogeniczności klinicznej i metodologicznej dla edoksabanu.

5.1.2 Dabigatran

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz danych zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania dabigatranu, spełniające predefiniowane kryteria włączenia: RE-COVER, RE-COVER II.

W obu badaniach dabigatran stosowany był w dawce 150 mg b.i.d., zaś warfaryna w dawce wg INR. Kryteria włączania pacjentów do obu badań były jednakowe i obejmowały chorych w wieku ≥ 18 lat z obiektywnie zdiagnozowaną ostrą, objawową, proksymalną ZZG kończyn dolnych lub ZP, u których 6 mies. terapia przeciwzakrzepowa została uznana za odpowiednie leczenie. Charakterystyka początkowa pacjentów była zbliżona – większość pacjentów stanowili mężczyźni (ok. 58,4% i 60,6%, odpowiednio w badaniu RE-COVER i RE-COVER II), a średni wiek wyniósł ok. 54,7 lat w badaniu RE-COVER i ok. 54,9 lat w badaniu RE-COVER II. Również masa ciała, klirens kreatyniny oraz diagnoza

początkowa pacjentów nie różniły się znacząco pomiędzy badaniami. Różnice zaobserwowano natomiast w zakresie odsetka pacjentów z ŻChZZ w wywiadzie – w badaniu RE-COVER było to 25,7% pacjentów w grupie rywaroksabanu i 25,4% pacjentów w grupie warfaryny, zaś w badaniu RE-COVER II było to 19,3% pacjentów w grupie rywaroksabanu i 15,8% pacjentów w grupie warfaryny. Nie wydaje się, aby parametr ten w sposób istotny wpływał na uzyskiwane wyniki. W obu badaniach oceniano w większości te same punkty końcowe, a ich definicje nie różniły się pomiędzy badaniami.

Biorąc powyższe pod uwagę można stwierdzić, że pod względem klinicznym badania RE-COVER i RE-COVER II są jednorodne.

Badania RE-COVER i RE-COVER II zostały zaprojektowane w ten sam sposób – oba stanowią wielośrodkowe, międzynarodowe próby kliniczne zaprojektowane na okres 6 miesięcy. W obu badaniach zaplanowano również dodatkową wizytę po 30 dniach po zakończeniu badania, o ile pacjent nie przerwał badania w jego trakcie, nie rozpoczął stosowania terapii przeciwkrzepliwej bez zaślepienia lub nie został włączony do innego badania. Oba badania zaprojektowane zostały w celu potwierdzenia hipotezy nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*) terapii dabigatranem w porównaniu z terapią warfaryną, a wymaganą wielkość próby oszacowano na 2550 pacjentów (po 1275 w każdej z grup). Zarówno analiza skuteczności, jak i analiza bezpieczeństwa prowadzone były w zmodyfikowanej populacji ITT obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. W obu badaniach analiza bezpieczeństwa obejmowała okres od momentu otrzymania pierwszej dawki leku do 6 dni po zakończeniu leczenia. Informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania przed jego zakończeniem przedstawiono w obu badaniach – ogółem 198 na 2564 pacjentów (7,72%) w badaniu RE-COVER oraz 241 na 2589 pacjentów (9,31%) w badaniu RE-COVER II przerwało badanie przed jego zakończeniem.

Przeprowadzona ocena wiarygodności wskazuje, że badania RE-COVER oraz RE-COVER II są badaniami o wysokiej wiarygodności. Średnia ocena wg Jadad wyniosła 4 pkt. (na 5 możliwych). Obniżenie oceny wynika z braku szczegółowego opisu metody randomizacji pacjentów, przy czym nie wydaje się, aby miało to istotny wpływ na uzyskiwane wyniki. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wskazuje na niskie ryzyko błędu dla wszystkich ocenianych elementów poza randomizacją, dla której ryzyko ocenione zostało jako nieznanne. Należy zauważyć, że zarówno ocena badań wg Jadad, jak i wg Cochrane, jest oceną subiektywną. W większości zidentyfikowanych opracowań wtórnych autorzy przeprowadzili ocenę jakości włączonych badań wg Cochrane, a wyniki oceny poszczególnych elementów dot. badań RE-COVER i RE-COVER II różniły się pomiędzy opracowaniami. Z tego względu w niniejszej analizie zdecydowano się przyjąć podejście zgodne z oceną autorów przeglądów systematycznych Cochrane Library, tj. Robertson 2015a oraz Robertson 2015b. W efekcie uznano, że opis metody randomizacji przedstawiony w ww. badaniach nie pozwala na jednoznaczne określenie ryzyka błędu dla tego

elementu jako niskiego lub wysokiego. W konsekwencji konserwatywnie przyjęto analogiczne podejście przy ocenie jakości badań wg skali Jadad – nie przyznano dodatkowego punktu za opis metody randomizacji, gdyż nie pozwalał on na stwierdzenie czy metoda była właściwa. Zgodnie z wnioskami autorów ww. przeglądów systematycznych jakość metodologiczna włączonych badań, w tym RE-COVER i RE-COVER II, była wysoka a ryzyko błędu niskie. W dwóch spośród odnalezionych opracowaniach wtórnych (Loffredo 2015a, Di Minno 2015a) oceniano jakość badań w skali Jadad – w obu publikacjach badania RE-COVER i RE-COVER II otrzymały maksymalną liczbę punktów, tj. 5 pkt. Biorąc powyższe pod uwagę uznano, że obie próby kliniczne stanowią wiarygodne źródło informacji.

Tym samym przeprowadzona analiza badań wskazuje na jednorodność metodologiczną obu badań.

Podsumowując, ze względu na kliniczną i metodologiczną jednorodność badań RE-COVER i RE-COVER II przeprowadzenie syntezy ilościowej wyników jest wskazane.

5.1.3 Rywaroksaban

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz danych odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania rywaroksabanu, spełniające predefiniowane kryteria włączenia: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE.

W obu badaniach rywaroksaban stosowany był w dawce 15 mg b.i.d. przez 3 tyg., a następnie 20 mg q.d. przez 3, 6 lub 12 miesięcy, zaś enoksaparyna/VKA w dawce wg INR. Do obu badań włączano pacjentów w wieku ≥ 18 lat, przy czym do badania EINSTEIN-DVT włączano pacjentów z potwierdzoną ostrą, objawową proksymalną ZZG bez objawowej ZP, zaś do badania EINSTEIN-PE włączano pacjentów z potwierdzoną ostrą, objawową ZP z lub bez objawowej ZZG. A zatem w zakresie populacji badania dla rywaroksabanu znacząco się między sobą różniły. Pod względem charakterystyki początkowej pacjentów (bez uwzględnienia jednostki chorobowej) badania były do siebie zbliżone. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (ok. 56,9% i 52,9%, odpowiednio w badaniu EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE), a średni wiek wyniósł ok. 56,1 lat w badaniu EINSTEIN-DVT i ok. 57,7 lat w badaniu EINSTEIN-PE. Również masa ciała, klirens kreatyniny oraz diagnoza początkowa pacjentów nie różniły się znacząco pomiędzy badaniami. W badaniu EINSTEIN-PE nie przedstawiono informacji na temat diagnozy początkowej pacjentów, przez co porównanie badań w tym zakresie nie było możliwe. W obu badaniach oceniano w większości te same punkty końcowe, a ich definicje nie różniły się pomiędzy badaniami.

Biorąc powyższe pod uwagę można stwierdzić, że podstawowym źródłem niejednorodności badań jest jednostka chorobowa, z którą pacjenci włączani byli do poszczególnych prób klinicznych – badanie EINSTEIN-DVT przeprowadzono w populacji pacjentów z ZZG, zaś badanie EINSTEIN-PE w populacji pacjentów z ZP. W zakresie pozostałych analizowanych elementów oba badania są jednorodne pod względem klinicznym.

Badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE zostały zaprojektowane w ten sam sposób – oba stanowią wieloośrodkowe, międzynarodowe próby kliniczne zaprojektowane na okres 12 miesięcy. Oba badania zaprojektowane zostały w celu potwierdzenia hipotezy nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*) terapii rywaroksabanem w porównaniu z terapią enoksaparyną/VKA, a wymaganą wielkość próby w obu badaniach oszacowano na 3000 pacjentów. W przypadku obu badań pierwszorzędowa analiza skuteczności prowadzona była w populacji ITT. W badaniu EINSTEIN-DVT analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przypisane leczenie badanym lekiem, a w badaniu EINSTEIN-PE analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania przed jego zakończeniem przedstawiono w obu badaniach – ogółem 440 na 3449 pacjentów (12,76%) w badaniu EINSTEIN-DVT oraz 555 na 4833 pacjentów (11,48%) w badaniu EINSTEIN-PE przerwało badanie przed jego zakończeniem.

Przeprowadzona ocena wiarygodności wskazuje, że badania EINSTEIN-DVT oraz EINSTEIN-PE są badaniami o umiarkowanej wiarygodności. Średnia ocena wg Jadad wyniosła 2 pkt. (na 5 możliwych). Obniżenie oceny wynika z braku szczegółowego opisu metody randomizacji pacjentów oraz z braku zaślepienia badań. Nie wydaje się, aby brak opisu metody randomizacji pacjentów w istotny sposób wpływał na wyniki badań. Podobnie brak zaślepienia badań nie wpływa istotnie na wyniki – wszystkie zdarzenia dot. ocenianych punktów końcowych klasyfikowane były przez centralną komisję, której członkowie nie byli informowani o przypisaniu pacjentów do poszczególnych terapii. W niniejszej analizie ocenę jakości ww. badań wg Cochrane przeprowadzono, podobnie jak w przypadku badań dla dabigatranu, zgodnie z podejściem przyjętym w przeglądach systematycznych Robertson 2015a i Robertson 2015b. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wskazuje na niskie ryzyko błędu dla wszystkich ocenianych elementów poza randomizacją, dla której ryzyko ocenione zostało jako nieznanne. W niniejszej analizie przy ocenie jakości badań wg skali Jadad przyjęto konserwatywne podejście, stąd średnia ocena równa 2 pkt. W opracowaniu wtórnym Loffredo 2015a jakość badań EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE w skali Jadad oceniano na 4 pkt., zaś w opracowaniu wtórnym Di Minno 2015a jakość obu badań oceniano na 3 pkt. Zgodnie z wnioskami autorów przeglądów systematycznych Robertson 2015a i Robertson 2015b jakość metodologiczna włączonych badań, w tym EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE, była wysoka a ryzyko błędu niskie. Biorąc powyższe pod uwagę uznano, że obie próby kliniczne stanowią wiarygodne źródło informacji.

Tym samym przeprowadzona analiza badań wskazuje na jednorodność metodologiczną obu badań.

Wyniki z ww. badań wykorzystywane są w niniejszej analizie do przeprowadzenia porównań pośrednich skuteczności i bezpieczeństwa edoksabanu z rywaroksabanem. Biorąc pod uwagę, że do badania dla edoksabanu (Hokusai-VTE) włączano zarówno pacjen-

tów z ZZG, jak i z ZP, zaś wyniki przedstawiano dla populacji łączonej (wyniki dla subpopulacji z ZZG lub ZP dostępne są wyłącznie dla pierwszorzędnego punktu końcowego) słuszne wydaje się przeprowadzenie syntezy ilościowej wyników dla rywaroksabanu pomimo wykazanej niejednorodności klinicznej badań. Metaanaliza pozwoli bowiem na oszacowanie wyników w populacji łączonej pacjentów z ZZG i ZP. Ponadto, analizowane badania są jednorodne pod względem metodologicznym. Tym samym pomimo niejednorodności klinicznej badań przeprowadzenie syntezy ilościowej wyników z badań EINSTEIN-DVT oraz EINSTEIN-PE wydaje się uzasadnione.

5.2 Porównania pośrednie

5.2.1 Edoksaban vs dabigatran

Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa edoksabanu z dabigatranem możliwe jest w oparciu o wyniki badania Hokusai-VTE, RE-COVER i RE-COVER II. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2009], warunkiem przeprowadzenia porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych. Jak wspomniano powyżej (por. rozdz. 5.1.2), jakość metodologiczna włączonych badań RE-COVER i RE-COVER II była wysoka, a ryzyko błędu niskie. W niniejszej analizie badanie Hokusai-VTE otrzymało jednakową ocenę wg skali Jadad (4 pkt. na 5 możliwych)¹ oraz wg Cochrane (niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego dla wszystkich ocenianych elementów poza randomizacją) jak badania dla dabigatranu – również w przypadku badania dla edoksabanu zastosowano podejście analogiczne jak w przeglądach systematycznych Robertson 2015a i Robertson 2015b. Biorąc powyższe pod uwagę można stwierdzić jednorodność analizowanych badań pod względem ryzyka błędu.

Wszystkie trzy badania są wieloośrodkowymi, międzynarodowymi próbami klinicznymi, przy czym czas obserwacji poszczególnych badań jest różny – badanie Hokusai-VTE zaprojektowano na 12 miesięcy, zaś badania dla dabigatranu na 6 miesięcy. W badaniu Hokusai-VTE nie raportowano wyników po 6 miesiącach, w związku z czym przeprowadzenie porównania pośredniego w jednakowym horyzoncie czasowym dla obu leków nie jest możliwe. Należy zatem oczekiwać, że wyniki raportowane dla edoksabanu i uwzględnione w ramach porównań pośrednich będą mniej korzystne, gdyż prawdopodobieństwo wystąpienia danego zdarzenia w dłuższym okresie jest co najmniej takie samo, jak prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia w okresie krótszym. Może to prowadzić do zaniżenia skuteczności i bezpieczeństwa edoksabanu w porównaniu z wynikami dla dabigatranu.

Wszystkie badania zostały zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*) względem warfaryny. Zarówno analiza skuteczności, jak i analiza bezpieczeństwa prowadzone były w zmodyfikowanej populacji ITT obejmującej

¹ W zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych Loffredo 2015a oraz Di Minno 2015a autorzy publikacji ocenili jakość badania Hokusai-VTE na 5 pkt. w skali Jadad.

wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. W badaniu RE-COVER i RE-COVER II analiza prowadzona była w całkowitym okresie badania, a dla niektórych punktów dot. skuteczności również po upływie dodatkowych 30 dni od jego zakończenia. W badaniu Hokusai-VTE analiza prowadzona była w całkowitym okresie badania lub w okresie stosowania leczenia. Informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania przed jego zakończeniem przedstawiono we wszystkich badaniach – ogółem 4,20%, 7,72% i 9,31% pacjentów (odpowiednio w badaniu Hokusai-VTE, RE-COVER, RE-COVER II) nie ukończyło badania przed jego zakończeniem.

Biorąc powyższe pod uwagę można stwierdzić, że badania dla edoksabanu i dabigatranu nie są jednorodne pod względem metodologicznym.

We wszystkich badaniach komparatorem był warfaryna stosowana w dawce wg INR. Kryteria włączenia pacjentów do poszczególnych badań były podobne i obejmowały chorych w wieku ≥ 18 lat ze zdiagnozowaną ostrą, objawową ZŻG lub ZP. Odsetek pacjentów z wyłącznie ZŻG wynosił ok. 59,72%, 68,89% i 68,15%, odpowiednio w badaniu Hokusai-VTE, RE-COVER i RE-COVER II. Charakterystyka początkowa pacjentów była zbliżona – większość pacjentów stanowili mężczyźni (ok. 57,3%, 58,4% i 60,6%, odpowiednio w badaniu Hokusai-VTE, RE-COVER i RE-COVER II), a średni wiek wyniósł ok. 55,8 lat w badaniu Hokusai-VTE, 54,7 lat w badaniu RE-COVER i ok. 54,9 lat w badaniu RE-COVER II. Porównanie charakterystyki początkowej pacjentów w zakresie pozostałych elementów (m.in. masa ciała, klirens kreatyniny) nie było możliwe ze względu na odmienny sposób prezentacji wartości w poszczególnych badaniach. W badaniach oceniano w większości te same punkty końcowe. Definicje poszczególnych punktów końcowych, dla których dostępne były wyniki dla obu porównywanych terapii, były w większości zgodne, przy czym w przypadku badań dla dabigatranu:

- nie podano informacji czy zdarzenia ZP niezakończonych zgonem obejmują bądź nie ZŻG;
- nie podano informacji czy zdarzenia objawowej ZŻG dotyczą wyłącznie ZŻG, tzn. czy obejmowały również pacjentów, u których dodatkowo wystąpił epizod ZP;
- nie podano informacji czy poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie obejmuje wyłącznie pierwszy epizod czy nie;
- nie podano informacji czy zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku były związane z zastosowanym leczeniem czy nie.

Przeprowadzona analiza wskazuje, że badania dla edoksabanu i dabigatranu są podobne, ale nie jednorodne pod względem klinicznym.

Zestawienie najważniejszych (w opinii autorów niniejszej analizy) różnic klinicznych i metodologicznych pomiędzy badaniami Hokusai-VTE, RE-COVER i RE-COVER II przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Zestawienie najważniejszych różnic klinicznych i metodologicznych dla porównania pośredniego edoksabanu i dabigatranu.

Parametr	Hokusai-VTE	RE-COVER	RE-COVER II
Czas obserwacji	12 mies.	6 mies.	6 mies.
Analiza	<ul style="list-style-type: none"> całkowity okres badania okres stosowania leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> całkowity okres badania 	<ul style="list-style-type: none"> całkowity okres badania
Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania przed jego zakończeniem	4,20%	7,72%	9,31%
Odsetek pacjentów z wyłącznie ZZG	59,72%	68,89%	68,15%

Podsumowując, pomimo braku jednorodności klinicznej i metodologicznej badań Hokusai-VTE, RE-COVER i RE-COVER II w zakresie niektórych elementów, przeprowadzenie porównań pośrednich skuteczności i bezpieczeństwa jest uzasadnione. Wiarygodność metodologiczna badań jest wysoka, a ryzyko błędu niskie. Zarówno populacja pacjentów włączanych do badania, jak i stosowana trzecia interwencja (warfaryna) są zgodne dla wszystkich badań. Różnice w horyzoncie obserwacji mogą mieć wpływ na uzyskiwane wyniki, podobnie pozostałe elementy będące źródłem niejednorodności mogą być źródłem błędu oszacowania. W związku z powyższym uzyskane wyniki porównań pośrednich należy interpretować z ostrożnością.

Należy zauważyć, że analiza NICE (por. rozdz. 2.2.4.1) została przeprowadzona z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej, do której włączono badania Hokusai-VTE, RE-COVER i RE-COVER, co dodatkowo potwierdza słuszność i zasadność przeprowadzenia porównań pośrednich dla edoksabanu i dabigatranu z wykorzystaniem ww. badań.

5.2.2 Edoksaban vs rywaroksaban

Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa edoksabanu z rywaroksabanem możliwe jest w oparciu o wyniki badania Hokusai-VTE, EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Jak wspomniano w rozdz. 5.1.3, jakość metodologiczna włączonych badań EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE była wysoka, a ryzyko błędu niskie. Badanie Hokusai-VTE otrzymało wyższą ocenę w skali Jadad (4 pkt. na 5 możliwych) niż badania dla rywaroksabanu, które oceniono na 2 pkt. w skali Jadad. Należy zauważyć, że różnica w ocenie wynika z braku zaślepienia badań dla rywaroksabanu, przy czym brak ten nie wpływa istotnie na wyniki – wszystkie zdarzenia dot. ocenianych punktów końcowych klasyfikowane były przez centralną komisję, której członkowie nie byli informowani o przypisaniu pacjentów do poszczególnych terapii. Badanie Hokusai-VTE otrzymało jednakową ocenę wg Cochrane jak badania EINSTEIN (niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego dla wszystkich ocenianych elementów poza randomizacją). Biorąc powyższe pod uwagę można stwierdzić jednorodność analizowanych badań pod względem ryzyka błędu.

Wszystkie trzy badania są wieloośrodkowymi, międzynarodowymi próbami klinicznymi, zaprojektowanymi na okres 12 miesięcy. Wszystkie badania zostały zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*) – badanie Hokusai-VTE względem warfaryny, zaś badania EINSTEIN względem enoksaparyny/VKA. W badaniu dla edoksabanu zarówno analiza skuteczności, jak i analiza bezpieczeństwa prowadzone były w zmodyfikowanej populacji ITT obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. W przypadku obu badań dla rywaroksabanu pierwszorzędowa analiza skuteczności prowadzona była w populacji ITT. W badaniu EINSTEIN-DVT analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przypisane leczenie badanym lekiem, a w badaniu EINSTEIN-PE analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. W badaniu EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE analiza prowadzona była w całkowitym okresie badania, a dla niektórych punktów dot. bezpieczeństwa również po upływie dodatkowych 30 dni od jego zakończenia. W badaniu Hokusai-VTE analiza prowadzona była w całkowitym okresie badania lub w okresie stosowania leczenia, a dla niektórych punktów dot. bezpieczeństwa także po upływie dodatkowych 30 dni od jego zakończenia. Informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania przed jego zakończeniem przedstawiono we wszystkich badaniach – ogółem 4,20%, 12,76% i 11,48% pacjentów (odpowiednio w badaniu Hokusai-VTE, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE) nie ukończyło badania przed jego zakończeniem.

Biorąc powyższe pod uwagę można stwierdzić, że badania dla edoksabanu i rywaroksabanu są niejednorodne pod względem metodologicznym.

W badaniu Hokusai-VTE komparatorem dla edoksabanu była terapia warfaryną stosowana w dawce wg INR, zaś w badaniach EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE komparatorem była terapia enoksaparyną/VKA w dawce wg INR. A zatem badania dla edoksabanu i rywaroksabanu zostały przeprowadzone z wykorzystaniem różnych terapii jako komparatorów. Jak wspomniano w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD 2016], polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej z 2012 r. nie wyróżniają acenokumarolu lub warfaryny jako preferowanego antagonisty witaminy K. Wytyczne te wskazują, że oba leki mają podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, a ich skuteczność w zapobieganiu incydentom zakrzepowym wg dostępnych danych jest taka sama. Tym samym leki te należy traktować jako równorzędne. W efekcie, w niniejszej analizie traktowane są jako jeden komparator – antagonisty witaminy K.

Należy zauważyć, że zgodnie z wnioskiem refundacyjnym rywaroksaban nie stanowi komparatora dla edoksabanu w leczeniu ZP, a jedynie w profilaktyce wtórnej (por. rozdz. 1). Jedyne odnalezione badanie przeprowadzone w populacji z ZP, tj. EINSTEIN-PE, nie wyróżnia subpopulacji pacjentów z profilaktyką wtórną – w badaniu nie przedstawiono osobnych wyników dla leczenia i profilaktyki ZP. Ze względu na to, że jest to jedyne dostępne badanie dot. stosowania rywaroksabanu w populacji pacjentów z ZP, w niniejszej

analizie zdecydowano się na wykorzystanie wyników dla całkowitej populacji pacjentów uznając, że stanowi ono najlepsze źródło danych (por. rozdz. 3.2).

Badania dla edoksabanu i rywaroksabanu różnią się między sobą w zakresie populacji włączanej do poszczególnych badań – do badania Hokusai-VTE włączano pacjentów z ZŻG lub ZP, do badania EINSTEIN-DVT pacjentów z ZŻG, a do badania EINSTEIN-PE pacjentów z ZP. Metaanaliza wyników dla rywaroksabanu pozwoliła na uzyskanie wyników w populacji łączonej, w której pacjenci z ZŻG i ZP stanowią odpowiednio ok. 41,65% i 58,35%. W badaniu Hokusai-VTE odsetek pacjentów z wyłącznie ZŻG stanowi ok. 59,72%, zaś pacjentów z ZP ok. 40,28%. A zatem struktura pacjentów w populacji łączonej w badaniach dla edoksabanu i rywaroksabanu różni się znacząco między sobą. Może to prowadzić do błędów oszacowań – niektóre punkty końcowe mogą częściej występować u pacjentów z ZŻG, a inne u chorych z ZP. W efekcie oszacowana na podstawie porównań pośrednich różnica w skuteczności lub bezpieczeństwie może zostać przesunięta na korzyść jednego z porównywanych leków.

Do wszystkich badań włączano chorych w wieku ≥ 18 lat. Charakterystyka początkowa pacjentów była zbliżona – większość pacjentów stanowili mężczyźni (ok. 57,3%, 56,9% i 52,9%, odpowiednio w badaniu Hokusai-VTE, EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE), a średni wiek wyniósł ok. 55,8 lat w badaniu Hokusai-VTE, ok. 56,1 lat w badaniu EINSTEIN-DVT i ok. 57,7 lat w badaniu EINSTEIN-PE. Porównanie charakterystyki początkowej pacjentów w zakresie pozostałych elementów (m.in. masa ciała, klirens kreatyniny) nie było możliwe ze względu na odmienny sposób prezentacji wartości w poszczególnych badaniach. W badaniach oceniano w większości te same punkty końcowe. Definicje poszczególnych punktów końcowych, dla których dostępne były wyniki dla obu porównywanych terapii, były w większości zgodne, przy czym w przypadku badań dla rywaroksabanu:

- nie podano informacji czy w przypadku nawrotu ŻChZZ uwzględniano wyłącznie pierwszy epizod;
- nie podano informacji czy zdarzenia ZP niezakończonych zgonem obejmują bądź nie ZŻG;
- nie podano informacji czy nawrót ZŻG dotyczy wyłącznie ZŻG, tzn. czy obejmował również pacjentów, u których dodatkowo wystąpił epizod ZP;
- w przypadku zgonu związanego z chorobą zakaźną dodatkowo uwzględniono pacjentów, u których wystąpił epizod posocznicy;
- nie podano informacji czy zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku były związane z zastosowanym leczeniem czy nie.

Przeprowadzona analiza wskazuje, że badania dla edoksabanu i rywaroksabanu są niejednorodne pod względem klinicznym.

Zestawienie najważniejszych (w opinii autorów niniejszej analizy) różnic klinicznych i metodologicznych pomiędzy badaniami Hokusai-VTE, EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE przedstawiono w Tab. 41.

Tab. 41. Zestawienie najważniejszych różnic klinicznych i metodologicznych dla porównania pośredniego edoksabanu i rywaroksabanu.

Parametr	Hokusai-VTE	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE
Populacja pacjentów	ZŻG i ZP	ZŻG	ZP
Struktura pacjentów w populacji łączonej ZŻG:ZP	59,72%:40,28%	41,65%:58,35%	
Analiza	<ul style="list-style-type: none"> • całkowity okres badania • okres stosowania leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • całkowity okres badania 	<ul style="list-style-type: none"> • całkowity okres badania
Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania przed jego zakończeniem	4,20%	12,76%	11,48%

Podsumowując, pomimo braku jednorodności klinicznej i metodologicznej badań Hokusai-VTE, EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE w zakresie niektórych elementów, przeprowadzenie porównań pośrednich skuteczności i bezpieczeństwa wydaje się uzasadnione. Wiarygodność metodologiczna badań jest wysoka, a ryzyko błędu niskie. Czas obserwacji pacjentów jest jednakowy, a stosowana trzecia interwencja (warfaryna i enoksaparyna/VKA) jest równorzędna i tym samym może zostać wykorzystana do porównań pośrednich. Różnice w populacji pacjentów włączanych do poszczególnych badań mogą mieć wpływ na uzyskiwane wyniki – jak wspomniano powyżej, niektóre punkty końcowe mogą częściej występować u pacjentów z ZŻG, a inne u chorych z ZP. Biorąc pod uwagę różnice w strukturze pacjentów w populacji łączonej, można spodziewać się, że część wyników porównań pośrednich może zostać przesunięta na korzyść jednego z leków. W związku z powyższym uzyskane wyniki porównań pośrednich należy interpretować z dużą ostrożnością.

Należy zauważyć, że analiza NICE (por. rozdz. 2.2.4.1) została przeprowadzona z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej, do której włączono badania Hokusai-VTE, EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE, co dodatkowo potwierdza słuszność i zasadność przeprowadzenia porównań pośrednich dla edoksabanu i rywaroksabanu z wykorzystaniem ww. badań.

6 Analiza ilościowa skuteczności

Do analizy ilościowej skuteczności włączono ogółem pięć randomizowanych badań klinicznych:

- 1 badanie dla edoksabanu (Hokusai-VTE),
- 2 badania dla dabigatranu (RE-COVER, RE-COVER II),
- 2 badania dla rywaroksabanu (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE).

Analizę ilościową skuteczności przeprowadzono dla wybranych, najistotniejszych z punktu widzenia problemu zdrowotnego, punktów końcowych. W przypadku badań dla komparatorów przedstawiono wyłącznie wyniki dot. punktów końcowych, dla których dostępne były wyniki z badania Hokusai-VTE – wyniki te wykorzystano następnie do przeprowadzenia porównań pośrednich edoksaban vs dabigatran oraz edoksaban vs rywaroksaban.

Większość wyników dostępnych dla edoksabanu przedstawiona została dla populacji łączonej, tj. zarówno dla pacjentów z ZZG, jak i z ZP – jedynie w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego autorzy badania Hokusai-VTE przedstawili osobno wyniki dla poszczególnych subpopulacji. Wyniki dot. dabigatranu zostały przedstawione dla populacji łączonej, podczas gdy badania dla rywaroksabanu zostały przeprowadzone osobno dla pacjentów z ZZG i pacjentów z ZP. W przypadku punktów końcowych, dla których wyniki dostępne były z więcej niż jednego badania przeprowadzono ich metaanalizę. Metaanalizę prowadzono również w przypadku wyników dla rywaroksabanu w celu uzyskania wyników w populacji łączonej.

Analiza ilościowa skuteczności była możliwa dla następujących punktów końcowych:

- pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ,
- ZP zakończona zgonem,
- zgon, bez wykluczenia ZP,
- ZP niezakończona zgonem,
- wyłącznie ZZG,
- nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny.

6.1 Edoksaban vs warfaryna

6.1.1 Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ

Badanie Hokusai-VTE zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy o nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*) edoksabanu w porównaniu z warfaryną w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego dot. skuteczności. W badaniu przyjęto górną granicę przedziału ufności dla ilorazu ryzyka równą 1,5 i test dwustronny ($\alpha=0,05$). Margines ten odpowiada zachowaniu $\geq 70\%$ efektu leczenia warfaryną. Zgodnie z wnioskami autorów badania, uzyskane wyniki wskazują na nie mniejszą skuteczność edoksabanu w porównaniu z terapią warfaryną – por. Tab. 42.

Tab. 42. Analiza skuteczności. Testowanie hipotezy nie mniejszej skuteczności w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego dot. skuteczności w badaniu Hokusai-VTE (Büller 2013).

Punkt końcowy	Horyzont	edoksaban n/N	warfaryna n/N	HR, 95% CI	p*
Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ ogółem	całkowity okres badania	130/4118 (3,2%)	146/4122 (3,5%)	0,89 (0,70-1,13)	<0,001
	okres stosowania leczenia	66/4118 (1,6%)	80/4122 (1,9%)	0,82 (0,60-1,14)	<0,001

* wartość p dla hipotezy.

Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego dot. skuteczności, tj. pierwszego nawrotu ŻChZZ lub zgonu związanego z ŻChZZ, oceniana była w całkowitej populacji pacjentów, jak również osobno w populacji chorych z ZZG oraz chorych z ZP. Analiza prowadzona była w całkowitym okresie badania oraz w okresie stosowania leczenia. Wyniki z badania Hokusai-VTE wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego (dla obu analizowanych horyzontów) pomiędzy terapią edoksabanem a terapią warfaryną – por. Tab. 43. Warto jednakże zwrócić uwagę, iż wartości parametru OR wskazywały na mniejszą szansę wystąpienia analizowanych punktów końcowych w grupie edoksabanu (wyjątek stanowiła jedynie analiza w całkowitym okresie badania dla subpopulacji pacjentów z ZZG, jednak różnice w częstości były rzędu 0,1%).

Wyniki dot. częstości występowania pierwszego nawrotu ŻChZZ lub zgonu związanego z ŻChZZ dostępne były również dla populacji kwalifikującej się do stosowania niższej dawki edoksabanu, tj. 30 mg, oraz pacjentów stosujących dawkę 60 mg. Wyniki z badania Hokusai-VTE wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego (w całkowitym horyzoncie badania) pomiędzy terapią edoksabanem a terapią warfaryną dla obu analizowanych dawek edoksabanu – por. Tab. 44.

Tab. 43. Analiza skuteczności. Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ. Wyniki z badania dla edoksabanu.

Badanie	Populacja	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania								
Hokusai-VTE (Büller 2013)	wszyscy pa- cjenci	130/4118 (3,2%)	146/4122 (3,5%)	0,89 (0,70; 1,13)	0,3316	-0,39 (-1,16; 0,39)	0,3313	259,67 NNH (86,06 NNH; 255,21 NNT)
	pacjenci z ZŻG	83/2468 (3,4%)	81/2453 (3,3%)	1,02 (0,75; 1,39)	0,9052	0,06 (-0,94; 1,06)	0,9052	1640,21 NNT (106,16 NNH; 93,99 NNT)
	pacjenci z ZP	47/1650 (2,8%)	65/1669 (3,9%)	0,72 (0,49; 1,06)	0,0965	-1,05 (-2,27; 0,18)	0,0948	95,60 NNH (43,99 NNH; 552,32 NNT)
okres stosowania leczenia								
Hokusai-VTE (Büller 2013)	wszyscy pa- cjenci	66/4118 (1,6%)	80/4122 (1,9%)	0,82 (0,59; 1,14)	0,2455	-0,34 (-0,91; 0,23)	0,2447	295,78 NNH (110,17 NNH; 431,87 NNT)
	pacjenci z ZŻG	48/2468 (1,9%)	50/2453 (2,0%)	0,95 (0,64; 1,42)	0,8146	-0,09 (-0,87; 0,69)	0,8146	1070,37 NNH (114,39 NNH; 145,49 NNT)
	pacjenci z ZP	18/1650 (1,1%)	30/1669 (1,8%)	0,60 (0,33; 1,09)	0,0915	-0,71 (-1,52; 0,10)	0,0877	141,53 NNH (65,90 NNH; 958,78 NNT)

Tab. 44. Analiza skuteczności. Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ. Wyniki z badania dla edoksabanu – dawka 30 mg i 60 mg.

Badanie	Populacja	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania								
Hokusai-VTE (Büller 2013)	edoksaban 30 mg	22/733 (3,0%)	30/719 (4,2%)	0,71 (0,41; 1,24)	0,2319	-1,17 (-3,08; 0,74)	0,2304	85,39 NNH (32,42 NNH; 134,67 NNT)
	edoksaban 60 mg	108/3385 (3,2%)	116/3403 (3,4%)	0,93 (0,72; 1,22)	0,6149	-0,22 (-1,07; 0,63)	0,6148	458,27 NNH (93,63 NNH; 158,32 NNT)

6.1.2 ZP zakończona zgonem

Częstość występowania ZP zakończonej zgonem oceniano w badaniu Hokusai-VTE w całkowitym okresie badania. Wyniki porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią edoksabanem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego – por. Tab. 45.

Tab. 45. Analiza skuteczności. ZP zakończona zgonem. Wyniki z badania dla edoksabanu.

Badanie	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Hokusai-VTE (Büller 2013)	4/4118 (0,1%)	3/4122 (0,1%)	1,33 (0,30; 5,97)	0,7054	0,02 (-0,10; 0,15)	0,7044	4106,05 NNT (985,55 NNH; 665,89 NNT)

6.1.3 Zgon, bez wykluczenia ZP

Częstość występowania zgonu, bez wykluczenia ZP, oceniano w badaniu Hokusai-VTE w całkowitym okresie badania. Wyniki porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią edoksabanem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego – por. Tab. 46.

Tab. 46. Analiza skuteczności. Zgon, bez wykluczenia ZP. Wyniki z badania dla edoksabanu.

Badanie	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Hokusai-VTE (Büller 2013)	20/4118 (0,5%)	21/4122 (0,5%)	0,95 (0,52; 1,76)	0,8781	-0,02 (-0,33; 0,28)	0,8780	4203,66 NNH (305,21 NNH; 357,06 NNT)

6.1.4 ZP niezakończona zgonem

Częstość występowania ZP niezakończona zgonem, z lub bez ZZG, oceniano w badaniu Hokusai-VTE w całkowitym okresie badania. Wyniki porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią edoksabanem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego – por. Tab. 47.

Tab. 47. Analiza skuteczności. ZP niezakończona zgonem, z lub bez ZŻG. Wyniki z badania dla edoksabanu.

Badanie	edoksa- ban n/N	warfa- ryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Hokusai-VTE (Büller 2013)	49/411 8 (1,2%)	59/412 2 (1,4%)	0,83 (0,57; 1,21)	0,3360	-0,24 (-0,73; 0,25)	0,335 2	414,17 NNH (136,51 NNH; 400,57 NNT)

6.1.5 Wyłączenie ZŻG

Częstość występowania wyłącznie ZŻG oceniano w badaniu Hokusai-VTE w całkowitym okresie badania. Wyniki porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią edoksabanem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego – por. Tab. 48.

Tab. 48. Analiza skuteczności. Wyłączenie ZŻG. Wyniki z badania dla edoksabanu.

Badanie	edoksa- ban n/N	warfa- ryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Hokusai-VTE (Büller 2013)	57/411 8 (1,4%)	63/412 2 (1,5%)	0,90 (0,63; 1,30)	0,5849	-0,14 (-0,66; 0,37)	0,584 8	693,40 NNH (151,17 NNH; 268,03 NNT)

6.1.6 Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny

Częstość występowania nawrotu ŻChZZ lub zgonu z dowolnej przyczyny oceniano w badaniu Hokusai-VTE w całkowitym okresie badania. Wyniki porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią edoksabanem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego – por. Tab. 49.

Tab. 49. Analiza skuteczności. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny. Wyniki z badania dla edoksabanu.

Badanie	edoksa- ban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Hokusai- VTE (Büller 2013 supl)	228/4118 (5,5%)	228/4122 (5,5%)	1,00 (0,83; 1,21)	0,9915	0,01 (-0,98; 0,99)	0,9915	18612,28 NNH (101,83 NNH; 100,73 NNT)

6.2 Dabigatran vs warfaryna

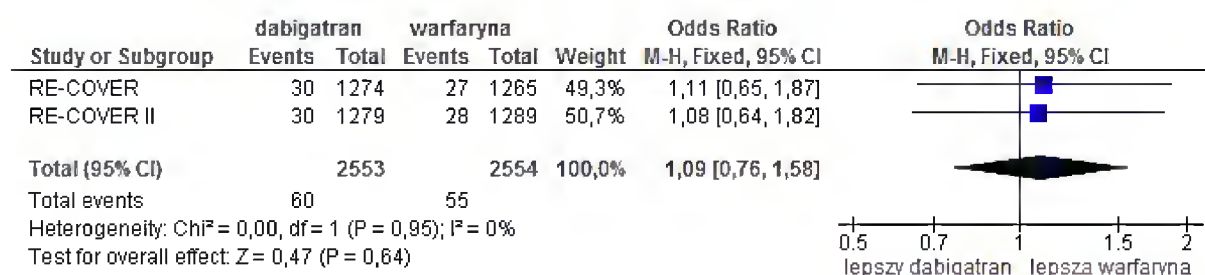
6.2.1 Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ

Częstość występowania pierwszego nawrotu ŻChZZ lub zgonu związanego z ŻChZZ oceniano w badaniu RE-COVER oraz RE-COVER II. Analizę prowadzono w całkowitym okresie badania, jak również w całkowitym okresie badania i 30 dniach po jego zakończeniu. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią dabigatranem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, w obu analizowanych horyzontach – por. Tab. 50.

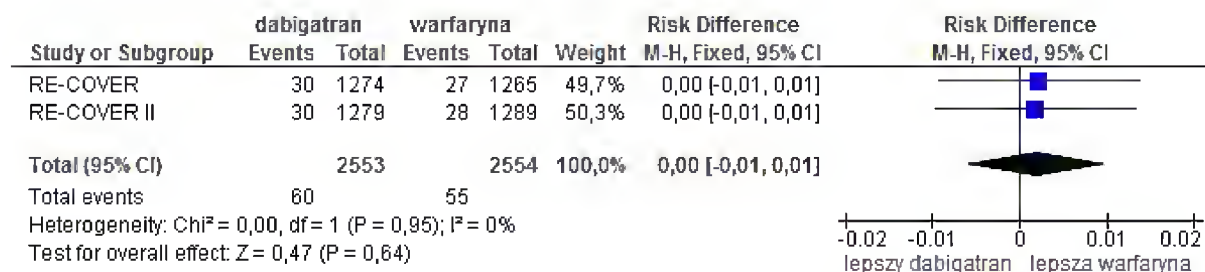
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią dabigatranem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej:

- w całkowitym okresie badania – por. Ryc. 4 i Ryc. 5;
- w całkowitym okresie badania i 30 dniach po jego zakończeniu – por. Ryc. 6 i Ryc. 7.

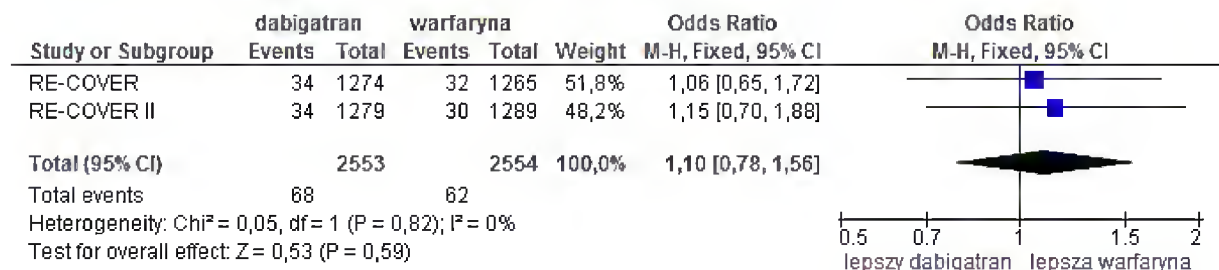
Ryc. 4. Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



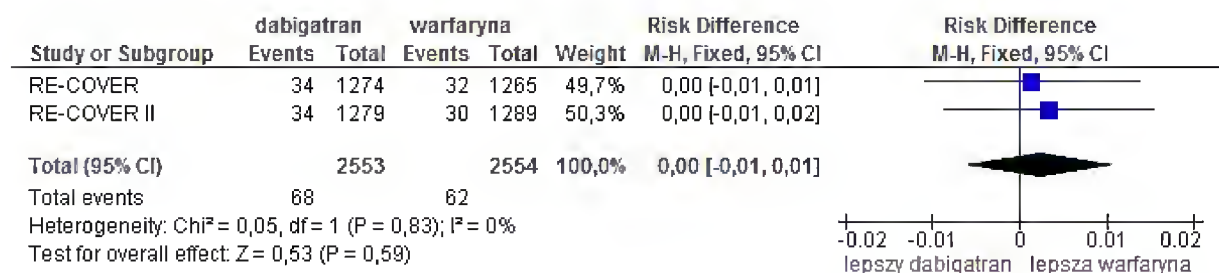
Ryc. 5. Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 6. Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 7. Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 50. Analiza skuteczności. Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ. Wyniki z badań dla dabigatranu.

Badanie	dabigatran n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
RE-COVER (Schulman 2009)	30/1274 (2,4%)	27/1265 (2,1%)	1,11 (0,65; 1,87)	0,7079	0,22 (-0,93; 1,37)	0,7077	453,72 NNT (107,31 NNH; 72,85 NNT)
RE-COVER II (Schulman 2014b)	30/1279 (2,3%)	28/1289 (2,2%)	1,08 (0,64; 1,82)	0,7676	0,17 (-0,98; 1,32)	0,7675	576,85 NNT (102,45 NNH; 75,59 NNT)
Wynik metaanalizy			1,09 (0,76; 1,58)	0,64	0 (-1; 1)	0,64	-
całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu							
RE-COVER (Schulman 2009)	34/1274 (2,7%)	32/1265 (2,5%)	1,06 (0,65; 1,72)	0,8257	0,14 (-1,10; 1,38)	0,8256	718,83 NNT (91,02 NNH; 72,63 NNT)
RE-COVER II (Schulman 2014b)	34/1279 (2,7%)	30/1289 (2,3%)	1,15 (0,70; 1,88)	0,5909	0,33 (-0,88; 1,54)	0,5907	302,17 NNT (114,26 NNH; 65,06 NNT)
Wynik metaanalizy			1,10 (0,78; 1,56)	0,59	0 (-1; 1)	0,59	-

6.2.2 ZP zakończona zgonem

Częstość występowania ZP zakończonej zgonem oceniano w badaniu RE-COVER II w całkowitym okresie badania. Wyniki z badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią dabigatranem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego – por. Tab. 51.

Tab. 51. Analiza skuteczności. ZP zakończona zgonem. Wyniki z badań dla dabigatranu.

Badanie	dabiga- tran n/N	warfa- ryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
RE-COVER II (Schulman 2014b)	3/1279 (0,2%)	0/1289 (0,0%)	7,07 (0,36; 137,04)	0,195 9	0,23 (-0,07; 0,54)	0,1325	426,33 NNT (1408,02 NNH; 185,14 NNT)

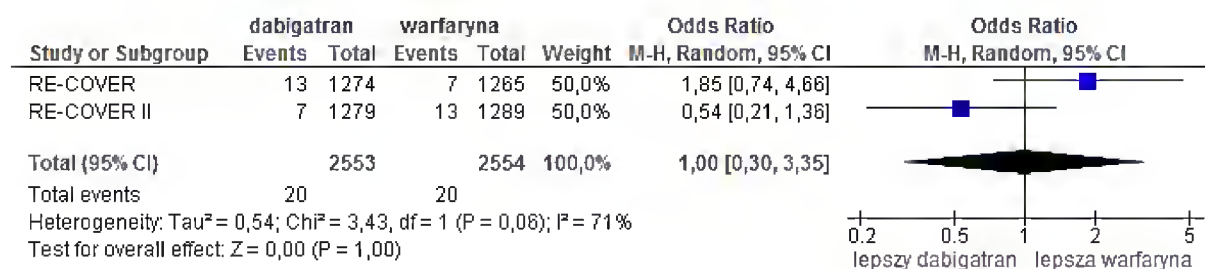
6.2.3 ZP niezakończona zgonem

Częstość występowania ZP niezakończona zgonem oceniano w badaniu RE-COVER oraz RE-COVER II. Analizę prowadzono w całkowitym okresie badania, jak również w całkowitym okresie badania i 30 dniach po jego zakończeniu. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią dabigatranem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, w obu analizowanych horyzontach – por. Tab. 52.

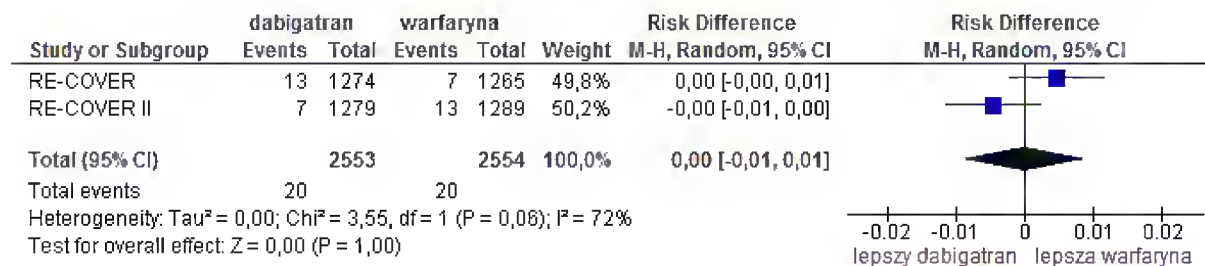
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią dabigatranem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej:

- w całkowitym okresie badania – por. Ryc. 8 i Ryc. 9;
- w całkowitym okresie badania i 30 dniach po jego zakończeniu – por. Ryc. 10 i Ryc. 11.

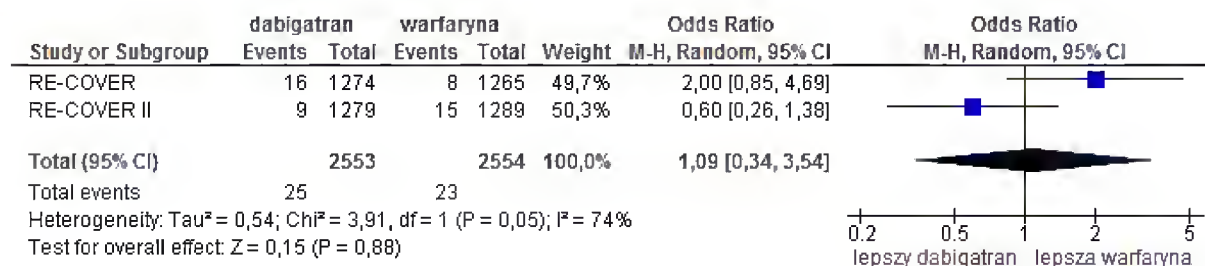
Ryc. 8. ZP niezakończona zgonem – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



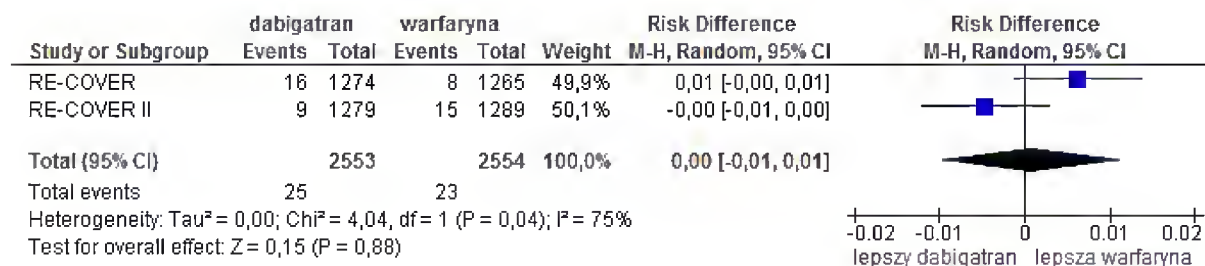
Ryc. 9. ZP niezakończona zgonem – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 10. ZP niezakończona zgonem – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 11. ZP niezakończona zgonem – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 52. Analiza skuteczności. ZP niezakończona zgonem. Wyniki z badań dla dabigatranu.

Badanie	dabigatran n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
RE-COVER (Schulman 2009)	13/1274 (1,0%)	7/1265 (0,6%)	1,85 (0,74; 4,66)	0,1900	0,47 (-0,22; 1,15)	0,1826	214,11 NNT (455,10 NNH; 86,67 NNT)
RE-COVER II (Schulman 2014b)	7/1279 (0,5%)	13/1289 (1,0%)	0,54 (0,21; 1,36)	0,1905	-0,46 (-1,14; 0,22)	0,1831	216,81 NNH (87,70 NNH; 459,22 NNT)
Wynik metaanalizy			1,00 (0,30; 3,35)	1,00	0 (-1; 1)	1,00	-
całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu							
RE-COVER*	16/1274 (1,3%)	8/1265 (0,6%)	2,00 (0,85; 4,69)	0,1113	0,62 (-0,13; 1,37)	0,1039	160,39 NNT (780,99 NNH; 72,73 NNT)
RE-COVER II*	9/1279 (0,7%)	15/1289 (1,2%)	0,60 (0,26; 1,38)	0,2306	-0,46 (-1,20; 0,28)	0,2252	217,38 NNH (83,10 NNH; 352,88 NNT)
Wynik metaanalizy			1,09 (0,34; 3,54)	0,88	0 (-1; 1)	0,88	-

* wyniki z clinicaltrials.gov.

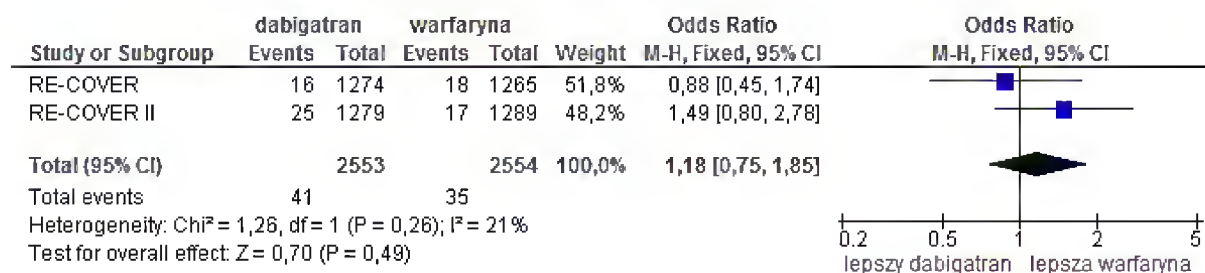
6.2.4 Objawowa ZŻG

Częstość występowania objawowej ZŻG oceniano w badaniu RE-COVER oraz RE-COVER II. Analizę prowadzono w całkowitym okresie badania, jak również w całkowitym okresie badania i 30 dniach po jego zakończeniu. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią dabigatranem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, w obu analizowanych horyzontach – por. Tab. 53.

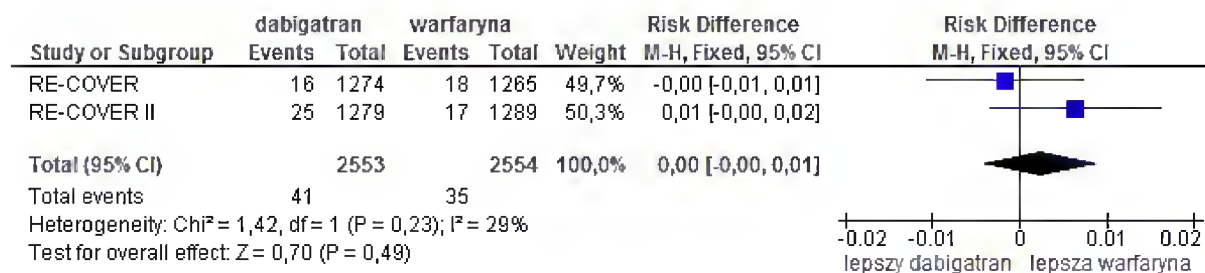
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią dabigatranem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej:

- w całkowitym okresie badania – por. Ryc. 12 i Ryc. 13;
- w całkowitym okresie badania i 30 dniach po jego zakończeniu – por. Ryc. 14 i Ryc. 15.

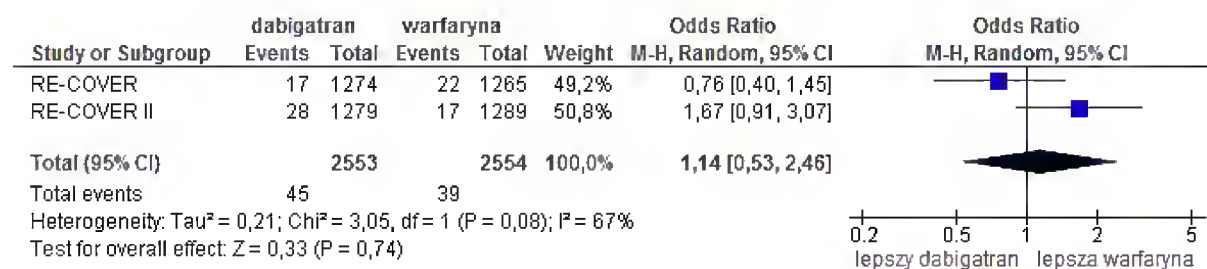
Ryc. 12. Objawowa ZŻG – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



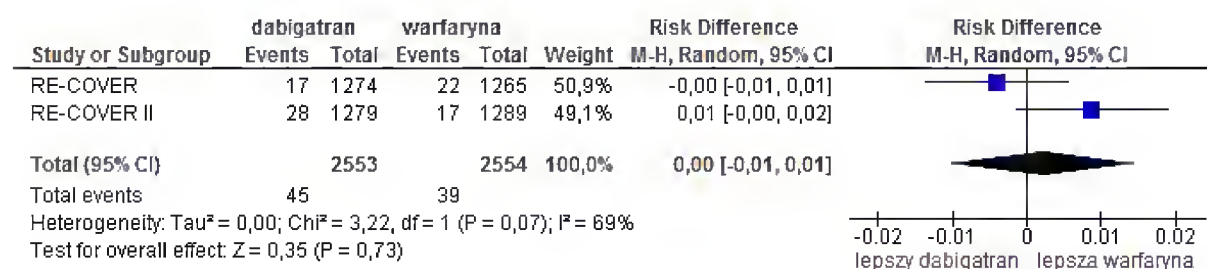
Ryc. 13. Objawowa ZŻG – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 14. Objawowa ZZG – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 15. Objawowa ZZG – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 53. Analiza skuteczności. Objawowa ZŻG. Wyniki z badań dla dabigatranu.

Badanie	dabigatran n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
RE-COVER (Schulman 2009)	16/1274 (1,3%)	18/1265 (1,4%)	0,88 (0,45; 1,74)	0,7144	-0,17 (-1,06; 0,73)	0,7143	598,67 NNH (94,21 NNH; 137,49 NNT)
RE-COVER II (Schulman 2014b)	25/1279 (2,0%)	17/1289 (1,3%)	1,49 (0,80; 2,78)	0,2069	0,64 (-0,35; 1,62)	0,2042	157,28 NNT (289,20 NNH; 61,83 NNT)
Wynik metaanalizy			1,18 (0,75; 1,85)	0,49	0 (-0; 1)	0,49	-
całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu							
RE-COVER*	17/1274 (1,3%)	22/1265 (1,7%)	0,76 (0,40; 1,45)	0,4084	-0,40 (-1,36; 0,55)	0,4072	247,07 NNH (73,43 NNH; 181,06 NNT)
RE-COVER II*	28/1279 (2,2%)	17/1289 (1,3%)	1,67 (0,91; 3,08)	0,0963	0,87 (-0,15; 1,89)	0,0930	114,90 NNT (689,48 NNH; 53,03 NNT)
Wynik metaanalizy			1,14 (0,53; 2,46)	0,74	0 (-1; 1)	0,73	-

* wyniki z clinicaltrials.gov.

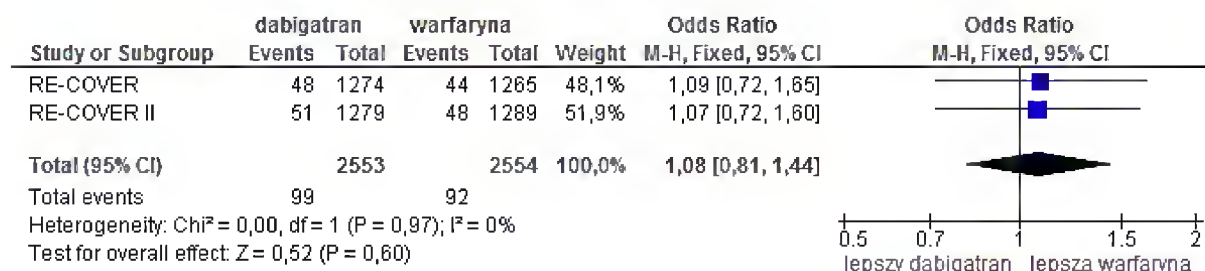
6.2.5 Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny

Częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny oceniano w badaniu RE-COVER oraz RE-COVER II. Analiza prowadzona była w dwóch horyzontach: całkowitym okresie badania oraz całkowitym okresie badania i 30 dniach po jego zakończeniu. Wyniki z badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy dabigatranem a warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego – por. Tab. 54.

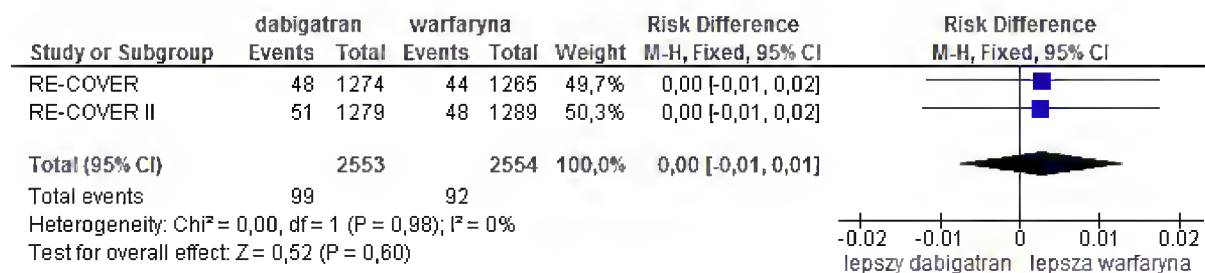
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią dabigatranem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej:

- w całkowitym okresie badania – por. Ryc. 16 i Ryc. 17;
- w całkowitym okresie badania i 30 dniach po jego zakończeniu – por. Ryc. 18 i Ryc. 19.

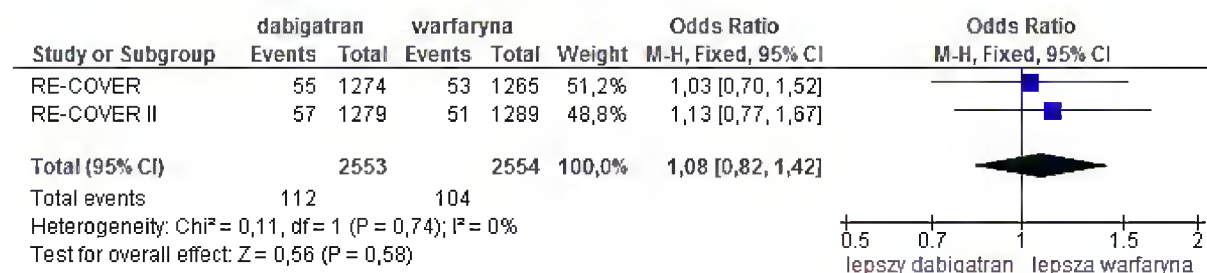
Ryc. 16. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



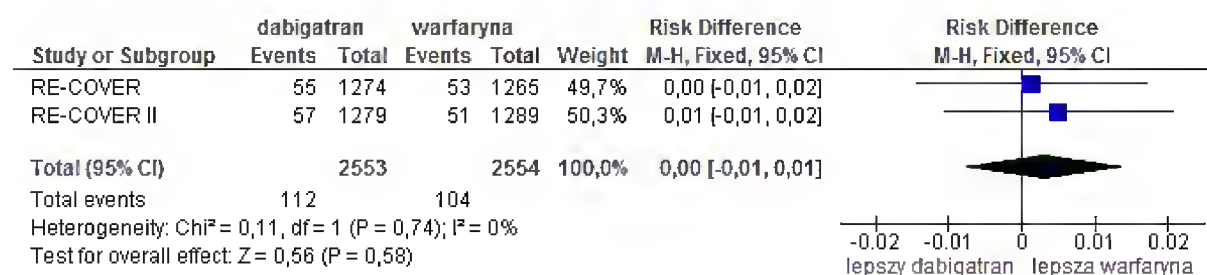
Ryc. 17. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 18. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 19. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 54. Analiza skuteczności. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny. Wyniki z badań dla dabigatranu.

Badanie	dabigatran n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
RE-COVER*	48/1274 (3,8%)	44/1265 (3,5%)	1,09 (0,72; 1,65)	0,6965	0,29 (-1,16; 1,74)	0,6964	345,54 NNT (85,90 NNH; 57,37 NNT)
RE-COVER II*	51/1279 (4,0%)	48/1289 (3,7%)	1,07 (0,72; 1,61)	0,7286	0,26 (-1,23; 1,75)	0,7286	379,26 NNT (81,58 NNH; 57,04 NNT)
Wynik metaanalizy			1,08 (0,81; 1,44)	0,60	0 (-1; 1)	0,60	-
całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu							
RE-COVER*	55/1274 (4,3%)	53/1265 (4,2%)	1,03 (0,70; 1,52)	0,8736	0,13 (-1,44; 1,70)	0,8736	785,00 NNT (69,32 NNH; 58,92 NNT)
RE-COVER II*	57/1279 (4,5%)	51/1289 (4,0%)	1,13 (0,77; 1,67)	0,5281	0,50 (-1,05; 2,05)	0,5279	199,98 NNT (94,98 NNH; 48,71 NNT)
Wynik metaanalizy			1,08 (0,82; 1,42)	0,58	0 (-1; 1)	0,58	-

* wyniki z clinicaltrials.gov.

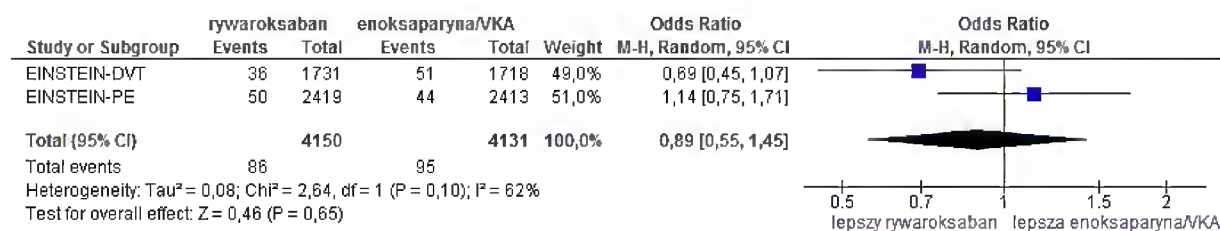
6.3 Rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA

6.3.1 Nawrót ŻChZZ

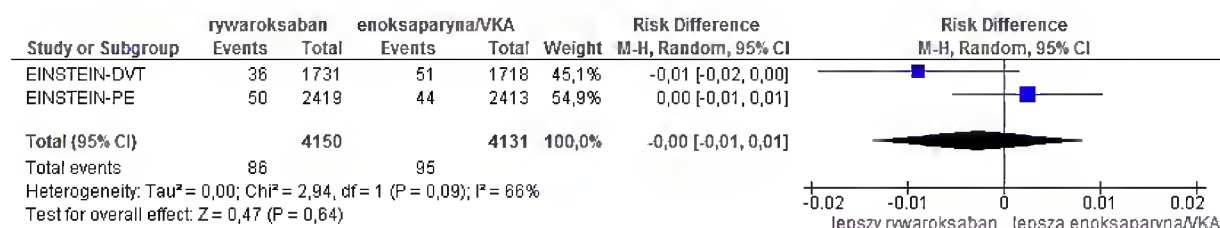
Częstość występowania nawrotu ŻChZZ oceniano w badaniu EINSTEIN-DVT (pacjenci z ZŻG) oraz EINSTEIN-PE (pacjenci z ZP). W przypadku obu badań definicja ocenianego, złożonego punktu końcowego obejmowała ZŻG lub ZP zakończoną lub nie zgonem. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a terapią enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego w całkowitym okresie badania – por. Tab. 58.

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a terapią enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej – por. Ryc. 20 i Ryc. 21.

Ryc. 20. Nawrót ŻChZZ. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: ilorz szans.



Ryc. 21. Nawrót ŻChZZ. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 55. Analiza skuteczności. Nawrót ŻChZZ. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.

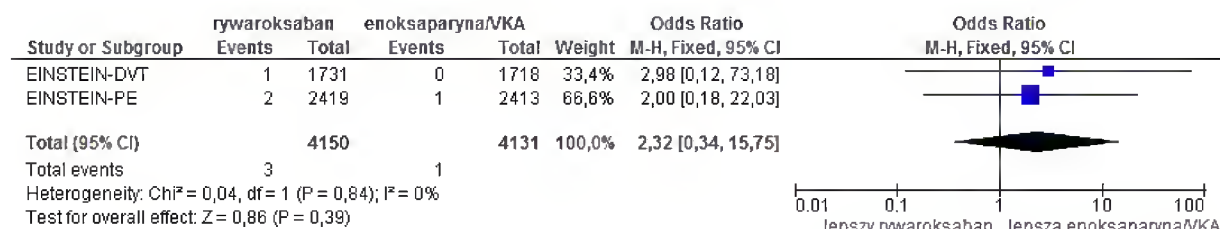
Badanie	rywaroksaban n/N	enoksapa- ryna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	36/1731 (2,1%)	51/1718 (3,0%)	0,69 (0,45; 1,07)	0,0977	-0,89 (-1,94; 0,16)	0,0961	112,51 NNH (51,66 NNH; 632,60 NNT)
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	50/2419 (2,1%)	44/2413 (1,8%)	1,14 (0,75; 1,71)	0,5403	0,24 (-0,54; 1,02)	0,5400	410,65 NNT (186,83 NNH; 97,82 NNT)
Wynik metaanalizy			0,89 (0,55; 1,45)	0,65	-0 (-1; 1)	0,64	-

6.3.2 ZP zakończona zgonem

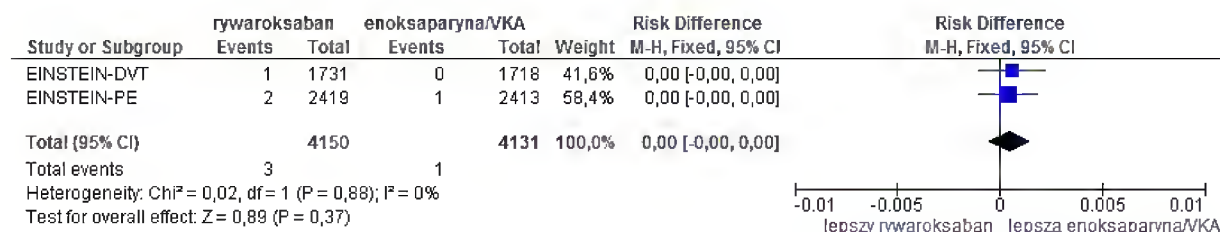
Częstość występowania ZP zakończonej zgonem oceniano w badaniu EINSTEIN-DVT (pacjenci z ZZG) oraz EINSTEIN-PE (pacjenci z ZP). Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a terapią enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego w całkowitym okresie badania – por. Tab. 56.

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a terapią enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej – por. Ryc. 22 i Ryc. 23.

Ryc. 22. ZP zakończona zgonem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 23. ZP zakończona zgonem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 56. Analiza skuteczności. ZP zakończona zgonem. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.

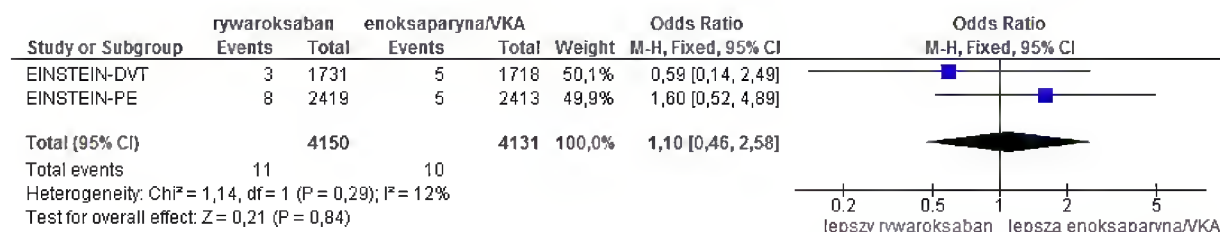
Badanie	rywaroksaban n/N	enoksaparyna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	1/1731 (0,1%)	0/1718 (0,0%)	2,98 (0,12; 73,19)	0,5039	0,06 (-0,10; 0,22)	0,4799	1731,00 NNT (975,48 NNH; 458,60 NNT)
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	2/2419 (0,1%)	1/2413 (0,0%)	2,00 (0,18; 22,03)	0,5727	0,04 (-0,10; 0,18)	0,5649	2425,03 NNT (1008,36 NNH; 550,53 NNT)
Wynik metaanalizy			2,32 (0,34; 15,75)	0,39	0 (-0; 0)	0,37	-

6.3.3 Zgon, bez wykluczenia ZP

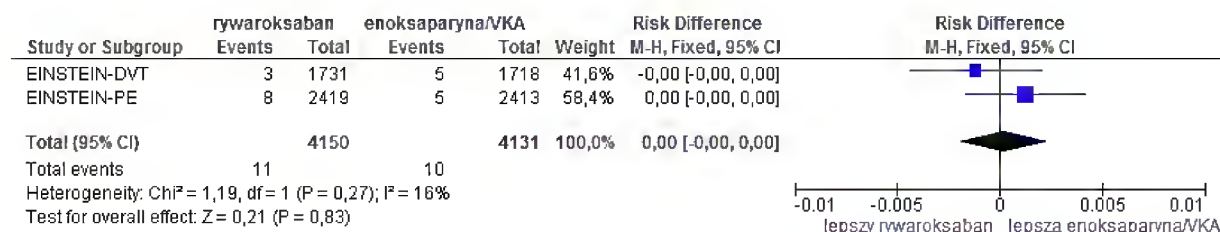
Częstość występowania zgonu, bez wykluczenia ZP, oceniano w badaniu EINSTEIN-DVT (pacjenci z ZZG) oraz EINSTEIN-PE (pacjenci z ZP). Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a terapią enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego w całkowitym okresie badania – por. Tab. 57.

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a terapią enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej – por. Ryc. 24 i Ryc. 25.

Ryc. 24. Zgon, bez wykluczenia ZP. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: ilorzaz szans.



Ryc. 25. Zgon, bez wykluczenia ZP. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 57. Analiza skuteczności. Zgon, bez wykluczenia ZP. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.

Badanie	rywaroksaban n/N	enoksapa- ryna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.) [#]	p	
całkowity okres badania							
EINSTEIN-DVT*	3/1731 (0,2%)	5/1718 (0,3%)	0,59 (0,14; 2,49)	0,4773	-0,12 (-0,44; 0,20)	0,4728	849,43 NNH (227,74 NNH; 491,03 NNT)
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	8/2419 (0,3%)	5/2413 (0,2%)	1,60 (0,52; 4,89)	0,4115	0,12 (-0,17; 0,42)	0,4071	809,69 NNT (593,47 NNH; 240,67 NNT)
Wynik metaanalizy			1,10 (0,46; 2,58)	0,84	0 (-0; 0)	0,83	-

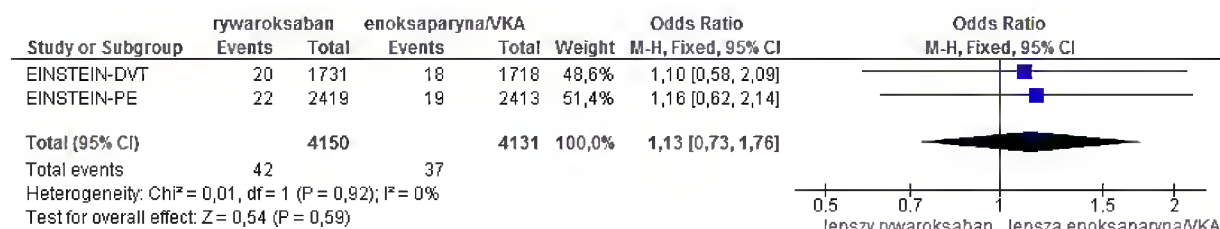
* wyniki z clinicaltrials.gov.

6.3.4 ZP niezakończona zgonem

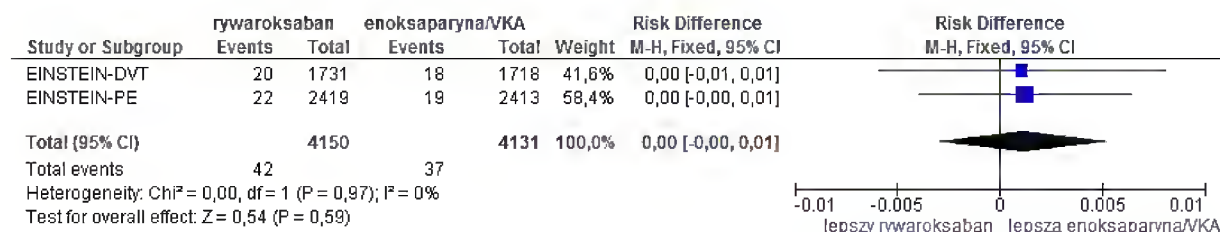
Częstość występowania ZP niezakończony zgonem oceniano w badaniu EINSTEIN-DVT (pacjenci z ZZG) oraz EINSTEIN-PE (pacjenci z ZP). Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a terapią enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego w całkowitym okresie badania – por. Tab. 58.

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a terapią enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej – por. Ryc. 26 i Ryc. 27.

Ryc. 26. ZP niezakończona zgonem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: ilorz szans.



Ryc. 27. ZP niezakończona zgonem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 58. Analiza skuteczności. ZP niezakończona zgonem. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.

Badanie	rywaroksaban n/N	enoksaparyna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	20/1731 (1,2%)	18/1718 (1,0%)	1,10 (0,58; 2,09)	0,7621	0,11 (-0,59; 0,80)	0,7619	928,75 NNT (169,79 NNH; 124,33 NNT)
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	22/2419 (0,9%)	19/2413 (0,8%)	1,16 (0,62; 2,14)	0,6440	0,12 (-0,40; 0,64)	0,6437	819,23 NNT (253,08 NNH; 156,43 NNT)
Wynik metaanalizy			1,13 (0,73; 1,76)	0,59	0 (-0; 1)	0,59	-

6.3.5 Nawrót ZŻG

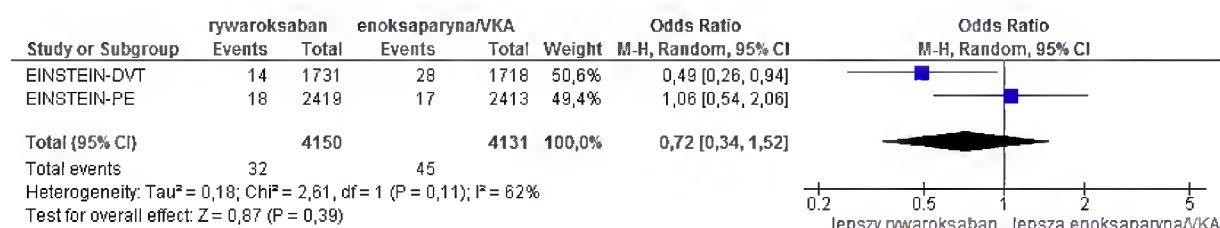
Częstość występowania nawrotu ZŻG oceniano w badaniu EINSTEIN-DVT (pacjenci z ZŻG) oraz EINSTEIN-PE (pacjenci z ZP). Wyniki z badania EINSTEIN-DVT wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących rywaroksaban w porównaniu z grupą stosującą enoksaparynę/VKA w całkowitym okresie badania:

- OR=0,49, 95% CI=(0,26; 0,94), p=0,0312;
- RD=-0,82 p.p., 95% CI=(-1,55; -0,09), p=0,0280.

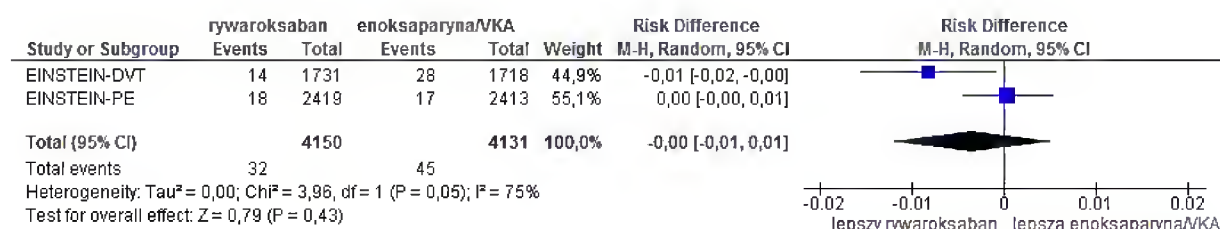
Wyniki z badania EINSTEIN-PE wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego – por. Tab. 59.

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a terapią enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej – por. Ryc. 28 i Ryc. 29.

Ryc. 28. Nawrót ZŻG. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: ilorz szans.



Ryc. 29. Nawrót ZŻG. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 59. Analiza skuteczności. Nawrót ZŻG. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.

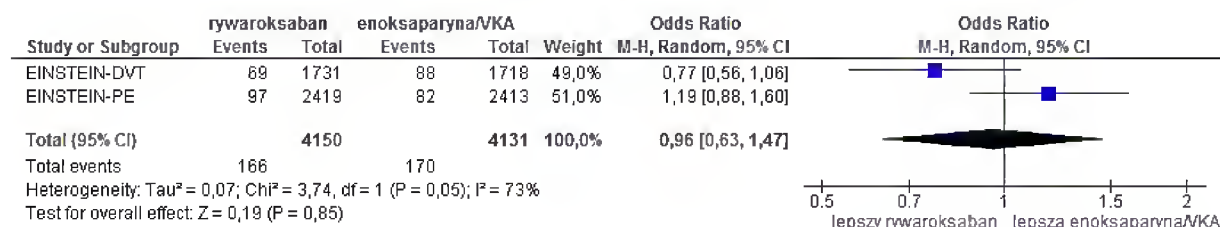
Badanie	rywaroksaban n/N	enoksaparyna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	14/1731 (0,8%)	28/1718 (1,6%)	0,49 (0,26; 0,94)	0,0312	-0,82 (-1,55; -0,09)	0,0280	121,80 NNH (64,37; 1129,53) NNH
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	18/2419 (0,7%)	17/2413 (0,7%)	1,06 (0,54; 2,06)	0,8711	0,04 (-0,44; 0,52)	0,8711	2525,77 NNT (228,00 NNH; 193,13 NNT)
Wynik metaanalizy			0,72 (0,34; 1,52)	0,39	-0 (-1; 1)	0,43	-

6.3.6 Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny

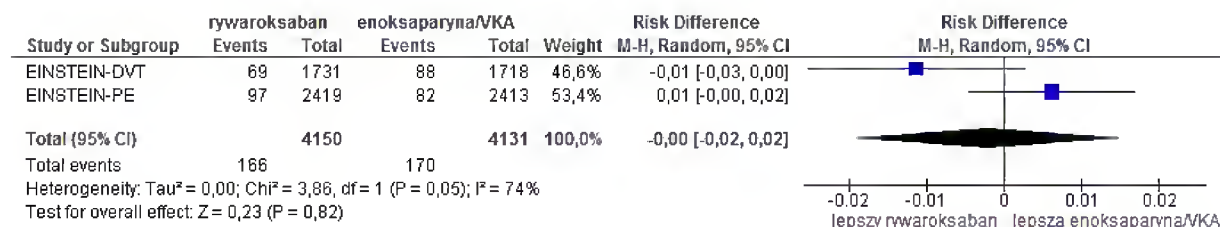
Częstość występowania zawrotu ŻChZZ lub zgonu z dowolnej przyczyny oceniano w badaniu EINSTEIN-DVT (pacjenci z ŻŻG) oraz EINSTEIN-PE (pacjenci z ZP). Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a terapią enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego w całkowitym okresie badania – por. Tab. 60.

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a terapią enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej – por. Ryc. 30 i Ryc. 31.

Ryc. 30. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 31. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 60. Analiza skuteczności. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.

Badanie	rywaroksaban n/N	enoksaparyna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
RE-COVER*	69/1731 (4,0%)	88/1718 (5,1%)	0,77 (0,56; 1,06)	0,1104	-1,14 (-2,53; 0,26)	0,1095	88,02 NNH (39,56 NNH; 391,65 NNT)
RE-COVER II*	97/2419 (4,0%)	82/2413 (3,4%)	1,19 (0,88; 1,60)	0,2609	0,61 (-0,45; 1,68)	0,2602	163,49 NNT (220,66 NNH; 59,65 NNT)
Wynik metaanalizy			0,96 (0,63; 1,47)	0,85	-0 (-2; 2)	0,82	-

* wyniki z clinicaltrials.gov.

6.4 Porównania pośrednie

6.4.1 Edoksaban vs dabigatran

Porównanie pośrednie w zakresie skuteczności edoksabanu i dabigatranu przeprowadzono w oparciu o wyniki z badania Hokusai-VTE, RE-COVER i RE-COVER II. Porównanie prowadzono z wykorzystaniem wspólnego komparatora, tj. warfaryny. Horyzont badania dla edoksabanu był dłuższy niż horyzont badań dla dabigatranu (12 mies. vs 6 mies.). W badaniu RE-COVER i RE-COVER II analiza prowadzona była w całkowitym okresie badania, a dla niektórych punktów również po upływie dodatkowych 30 dni od jego zakończenia. W badaniu Hokusai-VTE analiza skuteczności prowadzona była w całkowitym okresie badania lub w okresie stosowania leczenia. W niniejszej analizie wykorzystano wyniki pochodzące z całkowitego okresu badania, zarówno dla edoksabanu, jak i dabigatranu.

Definicje poszczególnych punktów końcowych, dla których dostępne były wyniki dla obu porównywanych terapii, były w większości zgodne. W przypadku badań dla dabigatranu:

- nie podano informacji czy zdarzenia ZP niezakończonych zgonem obejmują bądź nie ZŻG,
- nie podano informacji czy zdarzenia objawowej ZŻG dotyczą wyłącznie ZŻG, tzn. czy obejmowały również pacjentów, u których dodatkowo wystąpił epizod ZP.

Niemniej, w niniejszej analizie zdecydowano się na przeprowadzenie porównań pośrednich również dla powyższych punktów końcowych, przy czym otrzymane wyniki interpretowano z ostrożnością.

Wyniki porównania pośredniego edoksabanu z dabigatranem wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych (por. Tab. 61):

- pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ:
 - wszyscy pacjenci,
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg,
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg,
- ZP zakończona zgonem,
- ZP niezakończona zgonem,
- wyłącznie ZŻG,
- nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny.

Równocześnie wyniki wskazują na mniejszą szansę występowania wszystkich analizowanych punktów końcowych w grupie chorych leczonych edoksabanem.

Tab. 61. Analiza skuteczności. Porównania pośrednie – edoksaban vs dabigatran.

Punkt końcowy	OR, 95% CI			RD, 95% CI (w p.p.)		
	edoksaban vs warfaryna	dabigatran vs warfaryna	edoksaban vs dabigatran	edoksaban vs warfaryna	dabigatran vs warfaryna	edoksaban vs dabigatran
pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ – wszyscy pacjenci	0,89 (0,70; 1,13)	1,09 (0,76; 1,58)	0,82 (0,53; 1,26)	-0,39 (-1,16; 0,39)	0 (-1; 1)	-0,39 (-1,66; 0,88)
pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ – pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg	0,71 (0,41; 1,24)		0,65 (0,34; 1,26)	-1,17 (-3,08; 0,74)		-1,17 (-3,33; 0,99)
pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ – pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg	0,93 (0,72; 1,22)		0,85 (0,54; 1,34)	-0,22 (-1,07; 0,63)		-0,22 (-1,53; 1,09)
ZP zakończona zgonem	1,33 (0,30; 5,97)	7,07 (0,36; 137,04)	0,19 (0,01; 5,24)	0,02 (-0,10; 0,15)	23 (-7; 54)	-22,98 (-53,48; 7,52)
ZP niezakończona zgonem	0,83 (0,57; 1,21)	1,00 (0,30; 3,35)	0,83 (0,23; 2,94)	-0,24 (-0,73; 0,25)	0 (-1; 1)	-0,24 (-1,35; 0,87)
wyłącznie ZŻG	0,90 (0,63; 1,30)	1,18 (0,75; 1,85)	0,76 (0,43; 1,36)	-0,14 (-0,66; 0,37)	0 (-0; 1)	-0,14 (-0,86; 0,58)
nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	1,00 (0,83; 1,21)	1,08 (0,81; 1,44)	0,93 (0,66; 1,31)	0,01 (-0,98; 0,99)	0 (-1; 1)	0,01 (-1,39; 1,41)

6.4.2 Edoksaban vs rywaroksaban

Porównanie pośrednie w zakresie skuteczności edoksabanu i rywaroksabanu przeprowadzono w oparciu o wyniki z badania Hokusai-VTE, EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Porównanie prowadzono z wykorzystaniem wspólnego komparatora, tj. antagonisty witaminy K. Jak wspomniano w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD 2016], polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej z 2012 r. nie wyróżniają acenokumarolu lub warfaryny jako preferowanego antagonisty witaminy K. W wytycznych wskazano, że oba leki mają podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, a dostępne dane wskazują, że skuteczność acenokumarolu i warfaryny w zapobieganiu incydentom zakrzepowym jest taka sama. Założono zatem, że oba te leki można traktować jako równorzędne i przy przeprowadzaniu porównań pośrednich traktowane są jako jeden komparator – antagonisty witaminy K. Horyzont powyższych badań był jednakowy dla obu porównywanych terapii i wynosił 12 mies. – w niniejszej analizie porównania pośrednie dla edoksabanu i rywaroksabanu przeprowadzono w oparciu o wyniki z całkowitego okresu badania.

W przypadku rywaroksabanu dostępne badania prowadzone były osobno w populacji pacjentów z ZŻG (EINSTEIN-DVT) i pacjentów z ZP (EINSTEIN-PE). Ze względu na to, że niemal wszystkie wyniki dostępne z badania Hokusai-VTE przedstawione zostały dla populacji łączonej (ZŻG i ZP), porównania pośrednie przeprowadzono z wykorzystaniem wyników metaanaliz badań dla rywaroksabanu (tj. wyników dla populacji łączonej). W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego dla edoksabanu, tj. pierwszego nawrotu ŻChZZ lub zgonu związanego z ŻChZZ, wyniki z badania Hokusai-VTE dostępne były zarówno dla wszystkich pacjentów, jak i osobno dla pacjentów z ZŻG oraz pacjentów z ZP. Tym samym możliwe było przeprowadzenie dodatkowego porównania w ww. subpopulacjach pacjentów.

Jak wspomniano uprzednio (por. rozdz. 3.2), od 1 maja 2016 r. rywaroksaban nie jest refundowany w leczeniu ZP i tym samym nie stanowi w tej populacji pacjentów komparatora dla edoksabanu. Nie odnaleziono badań zaprojektowanych na ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa rywaroksabanu w populacji pacjentów wyłącznie z profilaktyką wtórną ZP. Jedyne zidentyfikowane badanie dot. stosowania rywaroksabanu w ZP (EINSTEIN-PE) nie wyróżnia subpopulacji pacjentów z profilaktyką ZP i zawiera wyłącznie wyniki łączone dot. leczenia i profilaktyki ZP. Niemniej, z uwagi na to, że jest to jedyne dostępne badanie, w niniejszej analizie zostało ono wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego skuteczności edoksabanu i rywaroksabanu. Badanie to stanowi najlepsze źródło danych dot. pacjentów stosujących rywaroksaban w profilaktyce wtórnej ZP. Przy interpretacji wyników porównań pośrednich należy mieć na uwadze to ograniczenie.

Definicje poszczególnych punktów końcowych, dla których dostępne były wyniki dla obu porównywanych terapii, były w większości zgodne. W przypadku badań dla rywaroksabanu:

- nie podano informacji czy w przypadku nawrotu ŻChZZ uwzględniano wyłącznie pierwszy epizod,
- nie podano informacji czy zdarzenia ZP niezakończonych zgonem obejmują bądź nie ŻŻG,
- nie podano informacji czy nawrót ŻŻG dotyczy wyłącznie ŻŻG, tzn. czy obejmował również pacjentów, u których dodatkowo wystąpił epizod ZP.

Niemniej, w niniejszej analizie zdecydowano się na przeprowadzenie porównań pośrednich również dla powyższych punktów końcowych, przy czym otrzymane wyniki interpretowano z ostrożnością.

Wyniki porównania pośredniego edoksabanu z rywaroksabanem wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych (por. Tab. 62):

- pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ:
 - wszyscy pacjenci;
 - pacjenci z ŻŻG;
 - pacjenci z ZP;
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg;
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg;
- ZP zakończona zgonem;
- zgon, bez wykluczenia ZP;
- ZP niezakończona zgonem;
- wyłącznie ŻŻG;
- nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny.

Tab. 62. Analiza skuteczności. Porównania pośrednie – edoksaban vs rywaroksaban.

Punkt końcowy	OR, 95% CI			RD, 95% CI (w p.p.)		
	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA	edoksaban vs rywaroksaban	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA	edoksaban vs rywaroksaban
Populacja wszystkich pacjentów						
pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ – wszyscy pacjenci	0,89 (0,70; 1,13)	0,89 (0,55; 1,45)	1,00 (0,58; 1,72)	-0,39 (-1,16; 0,39)	-0 (-1; 1)	-0,39 (-1,66; 0,88)
pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ – pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg	0,71 (0,41; 1,24)		0,80 (0,38; 1,66)	-1,17 (-3,08; 0,74)		-1,17 (-3,33; 0,99)
pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ – pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg	0,93 (0,72; 1,22)		1,04 (0,60; 1,81)	-0,22 (-1,07; 0,63)		-0,22 (-1,53; 1,09)
ZP zakończona zgonem	1,33 (0,30; 5,97)	2,32 (0,34; 15,75)	0,57 (0,05; 6,52)	0,02 (-0,10; 0,15)	0 (-0; 0)	0,02 (-0,11; 0,15)
Zgon, bez wykluczenia ZP	0,95 (0,52; 1,76)	1,10 (0,46; 2,58)	0,86 (0,30; 2,48)	-0,02 (-0,33; 0,28)	0 (-0; 0)	-0,02 (-0,33; 0,29)
ZP niezakończona zgonem	0,83 (0,57; 1,21)	1,13 (0,73; 1,76)	0,73 (0,41; 1,31)	-0,24 (-0,73; 0,25)	0 (-0; 1)	-0,24 (-0,94; 0,46)
Objawowa ŻŻG	0,90 (0,63; 1,30)	0,72 (0,34; 1,52)	1,25 (0,54; 2,87)	-0,14 (-0,66; 0,37)	-0 (-1; 1)	-0,14 (-1,26; 0,98)
Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	1,00 (0,83; 1,21)	0,96 (0,63; 1,47)	1,04 (0,66; 1,66)	0,01 (-0,98; 0,99)	-0 (-2; 2)	0,01 (-2,22; 2,24)
Populacja pacjentów z ŻŻG						
Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	1,02 (0,75; 1,39)	0,69 (0,45; 1,07)	1,48 (0,87; 2,52)	0,06 (-0,94; 1,06)	-0,89 (-1,94; 0,16)	0,95 (-0,50; 2,40)
Populacja pacjentów z ZP						
Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	0,72 (0,49; 1,06)	1,14 (0,75; 1,71)	0,63 (0,36; 1,11)	-1,05 (-2,27; 0,18)	0,24 (-0,54; 1,02)	-1,29 (-2,74; 0,16)

7 Analiza bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa włączono ogółem pięć randomizowanych badań klinicznych:

- 1 badanie dla edoksabanu (Hokusai-VTE),
- 2 badania dla dabigatranu (RE-COVER, RE-COVER II),
- 2 badania dla rywaroksabanu (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE).

Analizę przeprowadzono dla wybranych, najistotniejszych w opinii autorów niniejszego opracowania, punktów końcowych. W przypadku badań dla komparatorów przedstawiono wyłącznie wyniki dot. punktów końcowych, dla których dostępne były wyniki z badania Hokusai-VTE – wyniki te wykorzystano następnie do przeprowadzenia porównań pośrednich edoksaban vs dabigatran oraz edoksaban vs rywaroksaban.

Ocena bezpieczeństwa została przedstawiona w oparciu o częstość występowania następujących punktów końcowych:

- zgony:
 - zgon z dowolnej przyczyny;
 - zgon związany z ŻChZZ;
 - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
 - zgon związany z nowotworem;
 - zgon związany z chorobą zakaźną;
 - zgon związany z inną przyczyną;
- pierwsze poważne krwawienie lub istotne klinicznie, inne niż poważne krwawienie:
- poważne krwawienie
 - poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem:
 - poważne krwawienie wewnątrzczaszkowe zakończone zgonem;
 - poważne krwawienie z przewodu pokarmowego zakończone zgonem;
 - poważne krwawienie zaotrzewnowe zakończone zgonem;
 - inne poważne krwawienie zakończone zgonem;
 - poważne krwawienie do narządów krytycznych, niezakończone zgonem ogółem:
 - poważne krwawienie wewnątrzczaszkowe niezakończone zgonem;
 - poważne krwawienie zaotrzewnowe niezakończone zgonem;
 - inne poważne krwawienie niezakończone zgonem;
 - poważne krwawienie do narządów innych niż krytyczne, niezakończone zgonem ogółem;
- klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie;
- jakiegokolwiek krwawienie;
- poważne zdarzenia niepożądane:

- poważne zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku;
- zdarzenia niepożądane:
 - zdarzenia niepożądane ogółem;
 - zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku;
 - zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów;
 - zapalenie nosogardła;
 - podwyższona wartość INR;
 - ból kończyn;
 - ból głowy;
 - krwawienie z nosa;
- zdarzenia sercowo-naczyniowe:
 - ostre zdarzenia wieńcowe;
 - zdarzenia mózgowo-naczyniowe;
 - zatorowość obwodowa;
- przerwanie leczenia:
 - przerwanie leczenia ogółem;
 - przerwanie leczenia z powodu zgonu;
 - przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody;
 - przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji;
 - przerwanie leczenia z innych przyczyn;
- korzyści kliniczne netto obejmujące nawrót ŻChZZ oraz poważne krwawienie;
- złożony punkt końcowy obejmujący: nawrót ŻChZZ, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, zatorowość obwodowa niezakończona zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

7.1 Edoksaban vs warfaryna

Zgodnie z protokołem badania, ze względu na wykazanie nie mniejszej skuteczności edoksabanu w porównaniu z terapią warfaryną dla pierwszorzędnego punktu końcowego dot. skuteczności (por. rozdz. 6.1.1), testowano hipotezę o wyższości (ang. *superiority*) edoksabanu w porównaniu z warfaryną w zakresie częstości występowania punktów końcowych związanych z krwawieniem.

Zgodnie z wnioskami autorów badania Hokusai-VTE (Büller 2013), uzyskane wyniki wskazują na wyższą skuteczność edoksabanu w porównaniu z terapią warfaryną dla następujących punktów końcowych:

- pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie;
- klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie;
- jakiegokolwiek krwawienie.

Istotność statystyczna wyników nie została osiągnięta jedynie w przypadku porównania w zakresie częstości występowania poważnych krwawień (por. Tab. 63).

Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa. Testowanie hipotezy wyższości edoksabanu w porównaniu z terapią warfaryną w zakresie punktów końcowych związanych z krwawieniem.

Punkt końcowy	Horyzont	edoksaban n/N	warfaryna n/N	HR, 95% CI	p*
pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie	okres stosowania leczenia	349/4118 (8,5%)	423/4122 (10,3%)	0,81 (0,71-0,94)	0,004
poważne krwawienie		56/4118 (1,4%)	66/4122 (1,6%)	0,84 (0,59-1,21)	0,35
klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie		298/4118 (7,2%)	368/4122 (8,9%)	0,80 (0,68-0,93)	0,004
jakiegokolwiek krwawienie		895/4118 (21,7%)	1056/4122 (25,6%)	0,82 (0,75-0,90)	<0,001

* wartość p dla hipotezy.

7.1.1 Zgony

Częstość występowania zgonów oceniano w badaniu Hokusai-VTE w całkowitym okresie badania. Wyniki porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń pomiędzy terapią edoksabanem a terapią warfaryną dla następujących punktów końcowych (por. Tab. 64):

- zgon z dowolnej przyczyny,
- zgon związany z ŻChZZ,
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zgon związany z nowotworem,
- zgon związany z chorobą zakaźną,
- zgon związany z inną przyczyną.

Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa. Zgony. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013 supl).

Badanie	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Zgon z dowolnej przyczyny							
Hokusai-VTE	132/4118 (3,2%)	126/4122 (3,1%)	1,05 (0,82; 1,35)	0,6984	0,15 (-0,60; 0,90)	0,6984	672,63 NNT (165,73 NNH; 111,02 NNT)
Zgon związany z ŻChZZ							
Hokusai-VTE	26/4118 (0,6%)	26/4122 (0,6%)	1,00 (0,58; 1,73)	0,9972	0,00 (-0,34; 0,34)	0,9972	163215,35 NNT (292,95 NNH; 291,90 NNT)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych							
Hokusai-VTE	15/4118 (0,4%)	12/4122 (0,3%)	1,25 (0,59; 2,68)	0,5622	0,07 (-0,17; 0,32)	0,5614	1367,36 NNT (575,82 NNH; 312,57 NNT)
Zgon związany z nowotworem							
Hokusai-VTE	50/4118 (1,2%)	58/4122 (1,4%)	0,86 (0,59; 1,26)	0,4418	-0,19 (-0,68; 0,30)	0,4414	518,40 NNH (146,20 NNH; 335,34 NNT)
Zgon związany z chorobą zakaźną							
Hokusai-VTE	23/4118 (0,6%)	12/4122 (0,3%)	1,92 (0,96; 3,87)	0,0667	0,27 (-0,01; 0,55)	0,0620	373,97 NNT (7447,75 NNH; 182,40 NNT)
Zgon związany z inną przyczyną							
Hokusai-VTE	18/4118 (0,4%)	18/4122 (0,4%)	1,00 (0,52; 1,93)	0,9977	0,00 (-0,28; 0,29)	0,9977	235755,50 NNT (351,63 NNH; 350,59 NNT)

7.1.2 Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne, krwawienie

Częstość występowania pierwszego poważnego lub klinicznie istotnego, innego niż poważne, krwawienia oceniano w badaniu Hokusai-VTE w okresie stosowania leczenia. Wyniki z badania wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania ocenianego punktu końcowego w populacji pacjentów stosujących edoksaban w porównaniu z grupą stosującą warfarynę (por. Tab. 65):

- OR=0,81, 95% CI=(0,70; 0,94), p=0,0054;
- RD=-1,79 p.p., 95% CI=(-3,04; -0,53), p=0,0054.

Wyniki dot. częstości występowania pierwszego poważnego lub klinicznie istotnego, innego niż poważne, krwawienia dostępne były również dla populacji kwalifikującej się do stosowania niższej dawki edoksabanu, tj. 30 mg, oraz pacjentów stosujących dawkę 60 mg. Wyniki z badania Hokusai-VTE wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania ocenianego punktu końcowego w populacji pacjentów stosujących edoksaban w dawce 30 mg w porównaniu z grupą stosującą warfarynę:

- OR=0,59, 95% CI=(0,41; 0,83), p=0,0024;
- RD=-4,88 p.p., 95% CI=(-8,01; -1,76), p=0,0022.

Wyniki wskazują również na brak znamienych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego pomiędzy terapią edoksabanem w dawce 60 mg a terapią warfaryną – por. Tab. 66.

Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa. Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Wyniki z badania dla edoksabanu.

Badanie	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
okres stosowania leczenia							
Hokusai-VTE (Büller 2013)	349/4118 (8,5%)	423/4122 (10,3%)	0,81 (0,70; 0,94)	0,0054	-1,79 (-3,04; -0,53)	0,0054	55,96 NNH (32,84; 188,93) NNH

Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa. Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Wyniki z badania dla edoksabanu – dawka 30 mg i 60 mg.

Badanie	Populacja	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania								
Hokusai-VTE (Büller 2013)	edoksaban 30 mg	58/733 (7,9%)	92/719 (12,8%)	0,59 (0,41; 0,83)	0,0024	-4,88 (-8,01; -1,76)	0,0022	20,48 NNH (12,48; 56,97) NNH
	edoksaban 60 mg	291/3385 (8,6%)	331/3403 (9,7%)	0,87 (0,74; 1,03)	0,1069	-1,13 (-2,50; 0,24)	0,1065	88,50 NNH (39,97 NNH; 412,78 NNT)

7.1.3 Poważne krwawienie

Częstość występowania poważnego krwawienia oceniano w badaniu Hokusai-VTE w okresie stosowania leczenia. Wyniki z badania wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń w grupie edoksabanu w porównaniu z grupą warfaryny dla następujących punktów końcowych:

- poważnego krwawienia zakończonego zgonem ogółem:
 - OR=0,20, 95% CI=(0,04; 0,91), p=0,0377;
 - RD=-0,19 p.p., 95% CI=(-0,36; -0,03), p=0,0208;
- poważnego krwawienia wewnątrzczaszkowego zakończonego zgonem:
 - RD=-0,15 p.p., 95% CI=(-0,27; -0,02), p=0,0232.

Wyniki pozostałych porównań wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy edoksabanem a warfaryną w zakresie częstości występowania zdarzeń dla następujących punktów końcowych (por. Tab. 67):

- poważne krwawienie ogółem;
- poważne krwawienie wewnątrzczaszkowe zakończone zgonem (w zakresie miary względnej);
- poważne krwawienie z przewodu pokarmowego zakończone zgonem;
- poważne krwawienie zaotrzewnowe zakończone zgonem;
- inne poważne krwawienie zakończone zgonem;
- poważne krwawienie do narządów krytycznych, niezakończone zgonem ogółem;
- poważne krwawienie wewnątrzczaszkowe niezakończone zgonem;
- poważne krwawienie zaotrzewnowe niezakończone zgonem;
- inne poważne krwawienie niezakończone zgonem;
- poważne krwawienie do narządów innych niż krytyczne, niezakończone zgonem ogółem.

Wyniki dot. częstości występowania poważnego krwawienia ogółem dostępne były również dla populacji kwalifikującej się do stosowania niższej dawki edoksabanu, tj. 30 mg, oraz pacjentów stosujących dawkę 60 mg. Wyniki z badania Hokusai-VTE wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania ocenianego punktu końcowego w populacji pacjentów stosujących edoksaban w dawce 30 mg w porównaniu z grupą stosującą warfarynę:

- OR=0,48, 95% CI=(0,23; 1,00), p=0,0509;
- RD=-1,56 p.p., 95% CI=(-3,10; -0,02), p=0,0467.

Wyniki wskazują również na brak znamienych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego pomiędzy terapią edoksabanem w dawce 60 mg a terapią warfaryną – por. Tab. 68.

Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa. Poważne krwawienie. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013).

Badanie	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
okres stosowania leczenia							
Poważne krwawienie ogółem							
Hokusai-VTE	56/4118 (1,4%)	66/4122 (1,6%)	0,85 (0,59; 1,21)	0,3651	-0,24 (-0,76; 0,28)	0,3645	414,45 NNH (131,10 NNH; 356,85 NNT)
Poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem							
Hokusai-VTE	2/4118 (0,0%)	10/4122 (0,2%)	0,20 (0,04; 0,91)	0,0377	-0,19 (-0,36; -0,03)	0,0208	515,38 NNH (278,86; 3394,10) NNH
Poważne krwawienie wewnątrzczaszkowe zakończone zgonem							
Hokusai-VTE	0/4118 (0,0%)	6/4122 (0,1%)	0,08 (0,00; 1,37)	0,0805	-0,15 (-0,27; -0,02)	0,0232	687,00 NNH (368,66; 5032,70) NNH
Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego zakończone zgonem							
Hokusai-VTE	1/4118 (0,0%)	2/4122 (0,0%)	0,50 (0,05; 5,52)	0,5719	-0,02 (-0,11; 0,06)	0,5641	4126,01 NNH (938,04 NNH; 1720,22 NNT)
Poważne krwawienie zaotrzewnowe zakończone zgonem							
Hokusai-VTE	0/4118 (0,0%)	1/4122 (0,0%)	0,33 (0,01; 8,19)	0,5014	-0,02 (-0,09; 0,04)	0,4794	4122,00 NNH (1092,95 NNH; 2326,92 NNT)
Inne poważne krwawienie zakończone zgonem							
Hokusai-VTE	1/4118 (0,0%)	1/4122 (0,0%)	1,00 (0,06; 16,01)	0,9995	0,00 (-0,07; 0,07)	0,9995	4243599,00 NNT (1487,07 NNH; 1486,03 NNT)
Poważne krwawienie do narządów krytycznych, niezakończone zgonem ogółem							
Hokusai-VTE	13/4118 (0,3%)	25/4122 (0,6%)	0,52 (0,27; 1,02)	0,0556	-0,29 (-0,58; 0,00)	0,0513	343,86 NNH (171,44 NNH; 60418,18 NNT)
Poważne krwawienie wewnątrzczaszkowe niezakończone zgonem							
Hokusai-VTE	5/4118 (0,1%)	12/4122 (0,3%)	0,42 (0,15; 1,18)	0,1000	-0,17 (-0,37; 0,03)	0,0895	589,27 NNH (273,54 NNH; 3821,26 NNT)
Poważne krwawienie zaotrzewnowe niezakończone zgonem							
Hokusai-VTE	0/4118 (0,0%)	3/4122 (0,1%)	0,14 (0,01; 2,77)	0,1982	-0,07 (-0,17; 0,02)	0,1334	1374,00 NNH (595,83 NNH; 4490,00 NNT)
Inne poważne krwawienie niezakończone zgonem							
Hokusai-VTE	8/4118 (0,2%)	10/4122 (0,2%)	0,80 (0,32; 2,03)	0,6391	-0,05 (-0,25; 0,15)	0,6384	2069,04 NNH (400,11 NNH; 652,45 NNT)

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Badanie	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Poważne krwawienie do narządów innych niż krytyczne, niezakończone zgonem ogółem							
Hokusai-VTE	41/4118 (1,0%)	33/4122 (0,8%)	1,25 (0,79; 1,97)	0,3490	0,20 (-0,21; 0,60)	0,3480	512,70 NNT (470,93 NNH; 165,99 NNT)

Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa. Poważne krwawienie ogółem. Wyniki z badania dla edoksabanu – dawka 30 mg i 60 mg.

Badanie	Populacja	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania								
Hokusai-VTE (Büller 2013)	edoksaban 30 mg	11/733 (1,5%)	22/719 (3,1%)	0,48 (0,23; 1,00)	0,0509	-1,56 (-3,10; -0,02)	0,0467	64,14 NNH (32,31; 4338,19) NNH
	edoksaban 60 mg	45/3385 (1,3%)	44/3403 (1,3%)	1,03 (0,68; 1,56)	0,8951	0,04 (-0,50; 0,58)	0,8951	2745,92 NNT (198,09 NNH; 173,11 NNT)

7.1.4 Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie

Częstość występowania klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia, oceniano w badaniu Hokusai-VTE w okresie stosowania leczenia. Wyniki z badania wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania ocenianego punktu końcowego w populacji pacjentów stosujących edoksaban w porównaniu z grupą stosującą warfarynę (por. Tab. 69):

- OR=0,80, 95% CI=(0,68; 0,93), p=0,0049;
- RD=-1,69 p.p., 95% CI=(-2,87; -0,51), p=0,0048.

Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa. Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013).

Badanie	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
okres stosowania leczenia							
Hokusai-VTE	298/4118 (7,2%)	368/4122 (8,9%)	0,80 (0,68; 0,93)	0,0049	-1,69 (-2,87; -0,51)	0,0048	59,13 NNH (34,87; 194,27) NNH

7.1.5 Jakiegokolwiek krwawienie

Częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia oceniano w badaniu Hokusai-VTE w okresie stosowania leczenia. Wyniki z badania wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania ocenianego punktu końcowego w populacji pacjentów stosujących edoksaban w porównaniu z grupą stosującą warfarynę (por. Tab. 70):

- OR=0,81, 95% CI=(0,73; 0,89), p<0,0001;
- RD=-3,88 p.p., 95% CI=(-5,72; -2,05), p<0,0001.

Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa. Jakiegokolwiek krwawienie. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013).

Badanie	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
okres stosowania leczenia							
Hokusai-VTE	895/4118 (21,7%)	1056/4122 (25,6%)	0,81 (0,73; 0,89)	<0,0001	-3,88 (-5,72; -2,05)	<0,0001	25,74 NNH (17,49; 48,76) NNH

7.1.6 Poważne zdarzenia niepożądane

Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych oceniano w badaniu Hokusai-VTE w całkowitym okresie badania. Wyniki z badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią edoksabaniem a warfaryną w zakresie częstości występowania zdarzeń dla następujących punktów końcowych (por. Tab. 71):

- poważne zdarzenia niepożądane ogółem,
- poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku.

Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa. Poważne zdarzenia niepożądane. Wyniki z badania dla edoksabanu.

Badanie	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem							
Hokusai-VTE (Büller 2013)	503/4118 (12,2%)	544/4122 (13,2%)	0,92 (0,80; 1,04)	0,1805	-0,98 (-2,42; 0,46)	0,1804	101,75 NNH (41,31 NNH; 219,67 NNT)
Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku							
Hokusai-VTE (Büller 2013)	121/4118 (2,9%)	105/4122 (2,5%)	1,16 (0,89; 1,51)	0,2776	0,39 (-0,31; 1,10)	0,2772	255,75 NNT (318,21 NNH; 91,22 NNT)

7.1.7 Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oceniano w badaniu Hokusai-VTE w całkowitym okresie badania oraz w okresie stosowania leczenia. Wyniki z badania wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń w grupie edoksabanu w porównaniu z grupą warfaryny dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem – analiza w okresie stosowania leczenia:
 - OR=0,89, 95% CI=(0,81; 0,97), p=0,0124;
 - RD=-2,53 p.p., 95% CI=(-4,51; -0,55), p=0,0124;
- zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów – analiza w całkowitym okresie badania:
 - OR=0,77, 95% CI=(0,70; 0,86), p<0,0001;
 - RD=-4,37 p.p., 95% CI=(-6,16; -2,59), p<0,0001;
- podwyższona wartość INR – analiza w całkowitym okresie badania:
 - OR=0,09, 95% CI=(0,06; 0,14), p<0,0001;
 - RD=-6,02 p.p., 95% CI=(-6,82; -5,22), p<0,0001.

Wyniki pozostałych porównań wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy edoksabanem a warfaryną w zakresie częstości występowania zdarzeń dla następujących punktów końcowych (por. Tab. 72):

- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku;
- zapalenie nosogardła;
- ból kończyn;
- ból głowy;
- krwawienie z nosa.

Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane. Wyniki z badania dla edoksabanu.

Badanie	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
okres stosowania leczenia							
Zdarzenia niepożądane ogółem							
Hokusai-VTE (Büller 2013)	2821/4118 (68,5%)	2928/4122 (71,0%)	0,89 (0,81; 0,97)	0,0124	-2,53 (-4,51; -0,55)	0,0124	39,54 NNH (22,16; 182,87) NNH
całkowity okres badania							
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku							
Hokusai-VTE (Büller 2013)	41/4118 (1,0%)	51/4122 (1,2%)	0,80 (0,53; 1,21)	0,2975	-0,24 (-0,70; 0,21)	0,2965	413,85 NNH (143,82 NNH; 471,56 NNT)
Zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u ≥5% pacjentów							
Hokusai-VTE*	816/4118 (19,8%)	997/4122 (24,2%)	0,77 (0,70; 0,86)	<0,0001	-4,37 (-6,16; -2,59)	<0,0001	22,87 NNH (16,24; 38,68) NNH
Zapalenie nosogardła							
Hokusai-VTE*	260/4118 (6,3%)	254/4122 (6,2%)	1,03 (0,86; 1,23)	0,7759	0,15 (-0,89; 1,20)	0,7759	659,25 NNT (112,02 NNH; 83,61 NNT)
Podwyższona wartość INR							
Hokusai-VTE*	27/4118 (0,7%)	275/4122 (6,7%)	0,09 (0,06; 0,14)	<0,0001	-6,02 (-6,82; -5,22)	<0,0001	16,62 NNH (14,67; 19,17) NNH
Ból kończyn							
Hokusai-VTE*	235/4118 (5,7%)	218/4122 (5,3%)	1,08 (0,90; 1,31)	0,4054	0,42 (-0,57; 1,40)	0,4052	239,26 NNT (176,58 NNH; 71,31 NNT)
Ból głowy							
Hokusai-VTE*	248/4118 (6,0%)	208/4122 (5,0%)	1,21 (1,00; 1,46)	0,0529	0,98 (-0,01; 1,96)	0,0526	102,43 NNT (9143,98 NNH; 50,93 NNT)
Krwawienie z nosa							
Hokusai-VTE*	208/4118 (5,1%)	246/4122 (6,0%)	0,84 (0,69; 1,01)	0,0684	-0,92 (-1,90; 0,07)	0,0681	109,05 NNH (52,57 NNH; 1468,22 NNT)

* wyniki z clinicaltrials.gov.

7.1.8 Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oceniano w badaniu Hokusai-VTE w całkowitym okresie badania oraz w ciągu 30 dni po zakończeniu całkowitego okresu badania. Wyniki z badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią edoksabanem a warfaryną w zakresie częstości występowania zdarzeń dla następujących punktów końcowych (por. Tab. 73):

- ostre zdarzenia wieńcowe,
- zdarzenia mózgowo-naczyniowe,
- zatorowość obwodowa.

Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa. Zdarzenia sercowo-naczyniowe. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013 supl).

Badanie	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Ostre zdarzenia wieńcowe							
Hokusai-VTE	20/4118 (0,5%)	13/4122 (0,3%)	1,54 (0,77; 3,11)	0,2246	0,17 (-0,10; 0,44)	0,2210	587,23 NNT (976,10 NNH; 225,72 NNT)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe							
Hokusai-VTE	26/4118 (0,6%)	26/4122 (0,6%)	1,00 (0,58; 1,73)	0,9972	0,00 (-0,34; 0,34)	0,9972	163215,35 NNT (292,95 NNH; 291,90 NNT)
Zatorowość obwodowa							
Hokusai-VTE	4/4118 (0,1%)	0/4122 (0,0%)	9,02 (0,49; 167,55)	0,1402	0,10 (-0,01; 0,20)	0,0734	1029,50 NNT (10864,78 NNH; 491,47 NNT)
30 dni po zakończeniu całkowitego okresu badania							
Ostre zdarzenia wieńcowe							
Hokusai-VTE	1/4061 (0,0%)	3/4077 (0,1%)	0,33 (0,03; 3,22)	0,3430	-0,05 (-0,15; 0,05)	0,3186	2042,52 NNH (688,83 NNH; 2116,16 NNT)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe							
Hokusai-VTE	2/4061 (0,0%)	8/4077 (0,2%)	0,25 (0,05; 1,18)	0,0802	-0,15 (-0,30; 0,01)	0,0581	680,39 NNH (334,46 NNH; 19823,48 NNT)
Zatorowość obwodowa							
Hokusai-VTE	1/4061 (0,0%)	2/4077 (0,0%)	0,50 (0,05; 5,54)	0,5735	-0,02 (-0,11; 0,06)	0,5657	4093,13 NNH (927,72 NNH; 1696,96 NNT)

7.1.9 Przerwanie leczenia

Częstość występowania przerwania leczenia oceniano w badaniu Hokusai-VTE w całkowitym okresie badania. Wyniki z badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią edoksabanem a warfaryną w zakresie częstości występowania zdarzeń dla następujących punktów końcowych (por. Tab. 74):

- przerwanie leczenia ogółem,
- przerwanie leczenia z powodu zgonu,
- przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody,
- przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji,
- przerwanie leczenia z innych przyczyn.

Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa. Przerwanie leczenia. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013).

Badanie	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Przerwanie leczenia ogółem							
Hokusai-VTE	181/4118 (4,4%)	167/4122 (4,1%)	1,09 (0,88; 1,35)	0,4378	0,34 (-0,52; 1,21)	0,4377	290,78 NNT (190,62 NNH; 82,48 NNT)
Przerwanie leczenia z powodu zgonu							
Hokusai-VTE	132/4118 (3,2%)	126/4122 (3,1%)	1,05 (0,82; 1,35)	0,6984	0,15 (-0,60; 0,90)	0,6984	672,63 NNT (165,73 NNH; 111,02 NNT)
Przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody							
Hokusai-VTE	36/4118 (0,9%)	34/4122 (0,8%)	1,06 (0,66; 1,70)	0,8071	0,05 (-0,35; 0,45)	0,8071	2025,58 NNT (288,21 NNH; 224,37 NNT)
Przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji							
Hokusai-VTE	7/4118 (0,2%)	4/4122 (0,1%)	1,75 (0,51; 5,99)	0,3708	0,07 (-0,08; 0,23)	0,3646	1370,89 NNT (1180,03 NNH; 433,59 NNT)
Przerwanie leczenia z innych przyczyn							
Hokusai-VTE	6/4118 (0,1%)	3/4122 (0,1%)	2,00 (0,50; 8,02)	0,3260	0,07 (-0,07; 0,22)	0,3164	1371,34 NNT (1434,03 NNH; 463,87 NNT)

7.1.10 Korzyści kliniczne netto obejmujące nawrót ŻChZZ oraz poważne krwawienie

Częstość występowania korzyści klinicznych netto, definiowanych jako nawrót ŻChZZ oraz poważne krwawienie, oceniano w badaniu Hokusai-VTE w całkowitym okresie badania. Wyniki z badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią edoksabanem a warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 75).

Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa. Korzyści kliniczne netto obejmujące nawrót ŻChZZ oraz poważne krwawienie. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013 supl).

Badanie	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Hokusai-VTE	120/4118 (2,9%)	144/4122 (3,5%)	0,83 (0,65; 1,06)	0,1359	-0,58 (-1,34; 0,18)	0,1353	172,59 NNH (74,64 NNH; 552,69 NNT)

7.1.11 Złożony punkt końcowy obejmujący: nawrót ŻChZZ, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, zatorowość obwodowa niezakończona zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego: nawrót ŻChZZ, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, zatorowość obwodowa niezakończona zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; oceniano w badaniu Hokusai-VTE w całkowitym okresie badania. Wyniki z badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią edoksabanem a warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 76).

Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa. Złożony punkt końcowy obejmujący: nawrót ŻChZZ, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, zatorowość obwodowa niezakończona zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013 supl).

Badanie	edoksaban n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Hokusai-VTE	114/4118 (2,8%)	120/4122 (2,9%)	0,95 (0,73; 1,23)	0,6963	-0,14 (-0,86; 0,57)	0,6962	699,92 NNH (116,26 NNH; 174,09 NNT)

7.2 Dabigatran vs warfaryna

7.2.1 Zgony

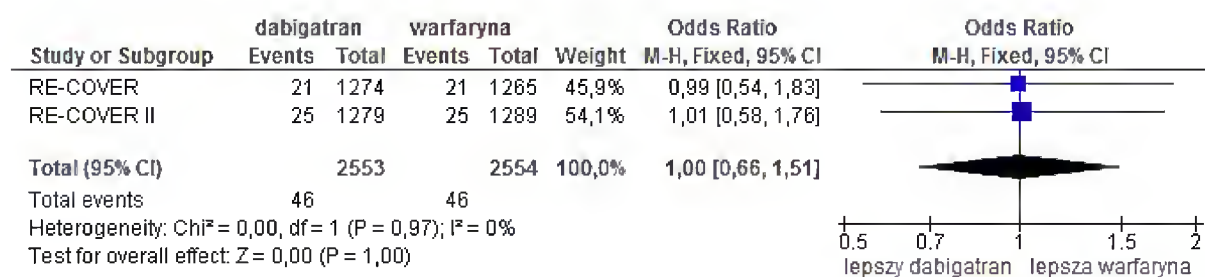
Częstość występowania zgonów oceniano w badaniu RE-COVER i RE-COVER II w całkowitym okresie badania oraz w całkowitym okresie badania i 30 dniach po jego zakończeniu. Wyniki z poszczególnych badań (por. Tab. 77) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic (w obu analizowanych horyzontach) pomiędzy dabigatranem a warfaryną w zakresie częstości występowania:

- zgonu z dowolnej przyczyny,
- zgonu związanego z ŻChZZ.

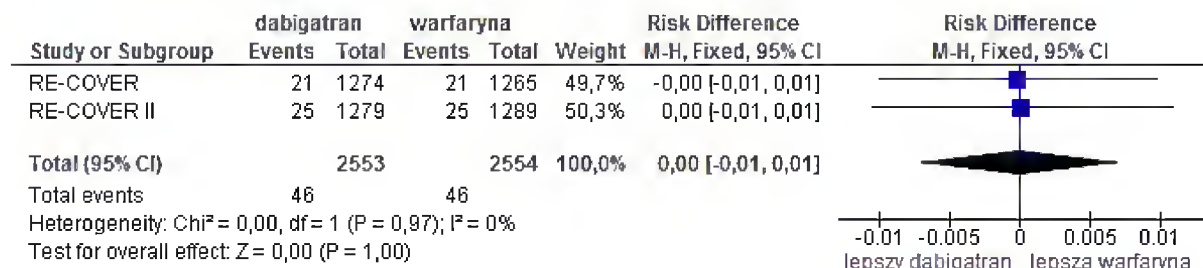
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią dabigatranem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianych punktów końcowych, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej:

- w całkowitym okresie badania:
 - zgon z dowolnej przyczyny – por. Ryc. 32 i Ryc. 33;
 - zgon związany z ŻChZZ – por. Ryc. 34 i Ryc. 35;
- w całkowitym okresie badania i 30 dniach po jego zakończeniu:
 - zgon z dowolnej przyczyny – por. Ryc. 36 i Ryc. 37;
 - zgon związany z ŻChZZ – por. Ryc. 38 i Ryc. 39.

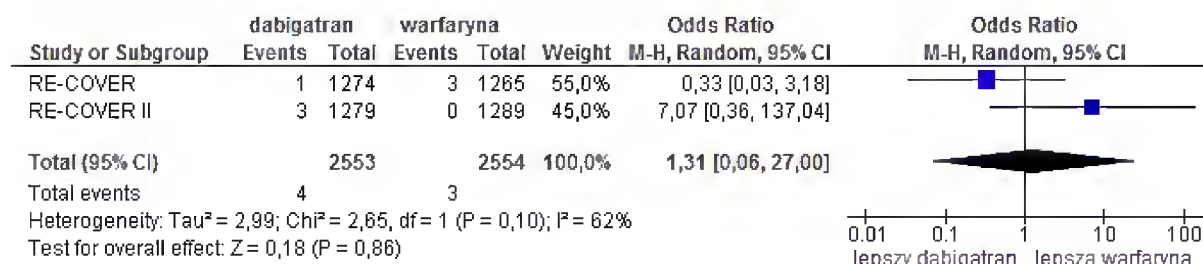
Ryc. 32. Zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



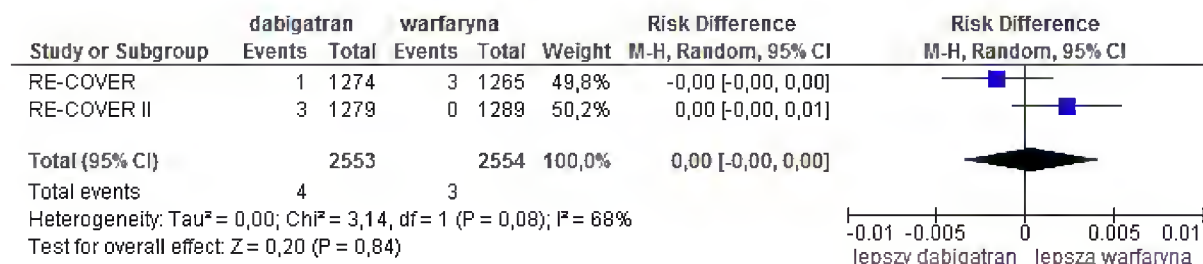
Ryc. 33. Zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



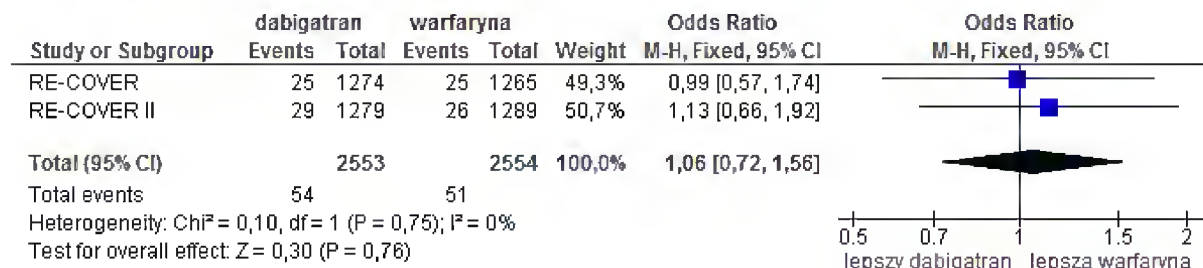
Ryc. 34. Zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: ilorz szans.



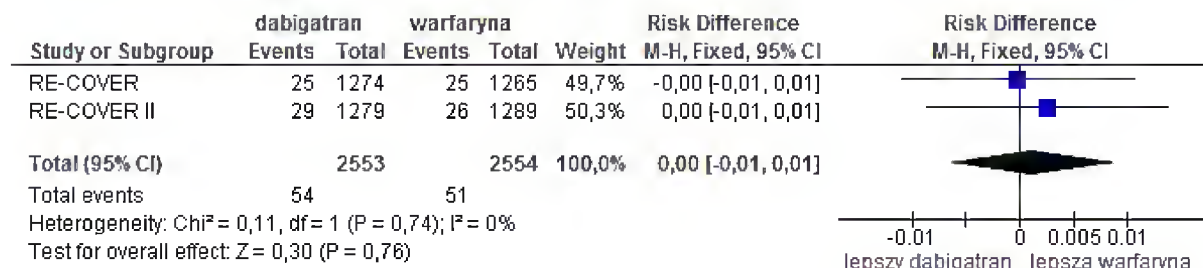
Ryc. 35. Zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



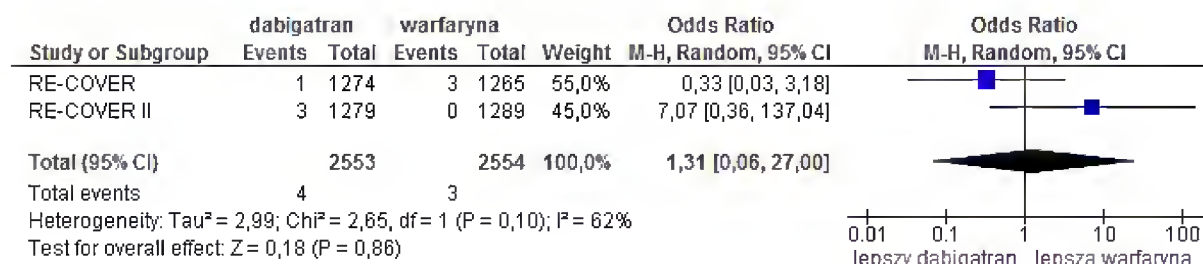
Ryc. 36. Zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: ilorz szans.



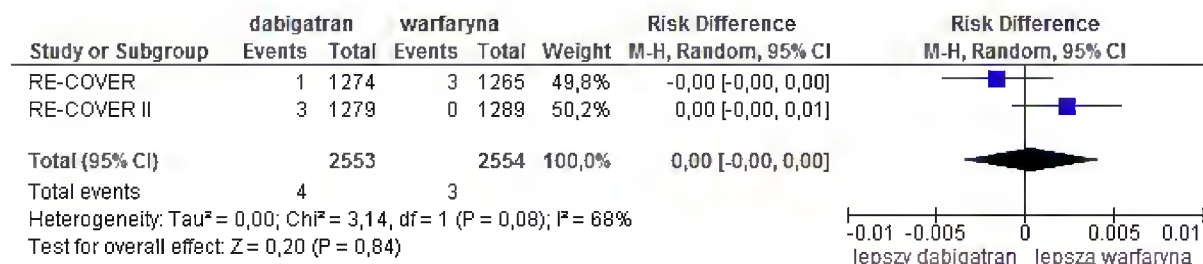
Ryc. 37. Zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 38. Zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 39. Zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa. Zgony. Wyniki z badań dla dabigatranu.

Badanie	dabigatran n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Zgon z dowolnej przyczyny							
RE-COVER (Schulman 2009)	21/1274 (1,6%)	21/1265 (1,7%)	0,99 (0,54; 1,83)	0,9815	-0,01 (-1,00; 0,98)	0,9815	8527,04 NNH (99,60 NNH; 101,98 NNT)
RE-COVER II (Schulman 2014b)	25/1279 (2,0%)	25/1289 (1,9%)	1,01 (0,58; 1,76)	0,9778	0,02 (-1,05; 1,08)	0,9778	6594,52 NNT (94,91 NNH; 92,25 NNT)
Wynik metaanalizy			1,00 (0,66; 1,51)	1,00	0 (-1; 1)	1,00	-
Zgon związany z ŻChZZ							
RE-COVER (Schulman 2009)	1/1274 (0,1%)	3/1265 (0,2%)	0,33 (0,03; 3,18)	0,3379	-0,16 (-0,47; 0,15)	0,3143	630,27 NNH (213,82 NNH; 665,03 NNT)
RE-COVER II*	3/1279 (0,2%)	0/1289 (0,0%)	7,07 (0,36; 137,04)	0,1959	0,23 (-0,07; 0,54)	0,1325	426,33 NNT (1408,02 NNH; 185,14 NNT)
Wynik metaanalizy			1,31 (0,06; 27,00)	0,86	0 (-0; 0)	0,84	-
całkowity okres badania + 30 dni po jego zakończeniu							
Zgon z dowolnej przyczyny							
RE-COVER*	25/1274 (2,0%)	25/1265 (2,0%)	0,99 (0,57; 1,74)	0,9798	-0,01 (-1,09; 1,07)	0,9798	7162,71 NNH (91,33 NNH; 93,72 NNT)
RE-COVER II*	29/1279 (2,3%)	26/1289 (2,0%)	1,13 (0,66; 1,92)	0,6615	0,25 (-0,87; 1,37)	0,6614	399,47 NNT (114,97 NNH; 72,97 NNT)
Wynik metaanalizy			1,06 (0,72; 1,56)	0,76	0 (-1;1)	0,76	-
Zgon związany z ŻChZZ							
RE-COVER*	1/1274 (0,1%)	3/1265 (0,2%)	0,33 (0,03; 3,18)	0,3379	-0,16 (-0,47; 0,15)	0,3143	630,27 NNH (213,82 NNH; 665,03 NNT)
RE-COVER II*	3/1279 (0,2%)	0/1289 (0,0%)	7,07 (0,36; 137,04)	0,1959	0,23 (-0,07; 0,54)	0,1325	426,33 NNT (1408,02 NNH; 185,14 NNT)
Wynik metaanalizy			1,31 (0,06; 27,00)	0,86	0 (-0; 0)	0,84	-

* wyniki z clinicaltrials.gov.

7.2.2 Poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie

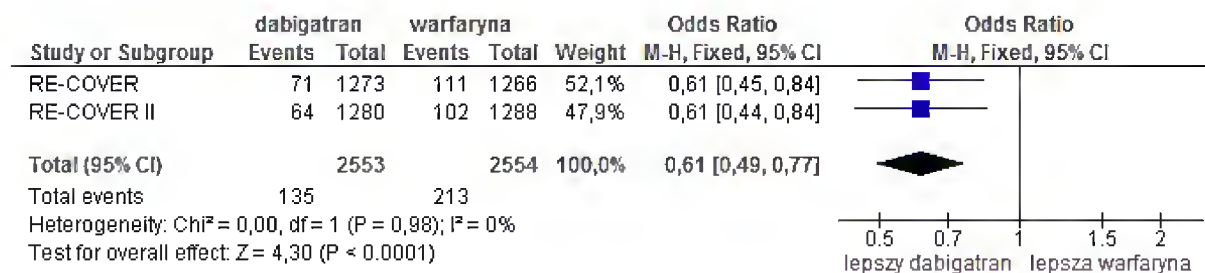
Częstość występowania poważnego lub klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia oceniano w badaniu RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania ocenianego punktu końcowego w grupie dabigatranu w porównaniu z grupą warfaryny w całkowitym okresie badania (por. Tab. 78):

- badanie RE-COVER:
 - OR=0,61, 95% CI=(0,45; 0,84), p=0,0020;
 - RD=-3,19 p.p., 95% CI=(-5,19; -1,19), p=0,0018;
- badanie RE-COVER II:
 - OR=0,61, 95% CI=(0,44; 0,84), p=0,0029;
 - RD=-2,92 p.p., 95% CI=(-4,82; -1,02), p=0,0026.

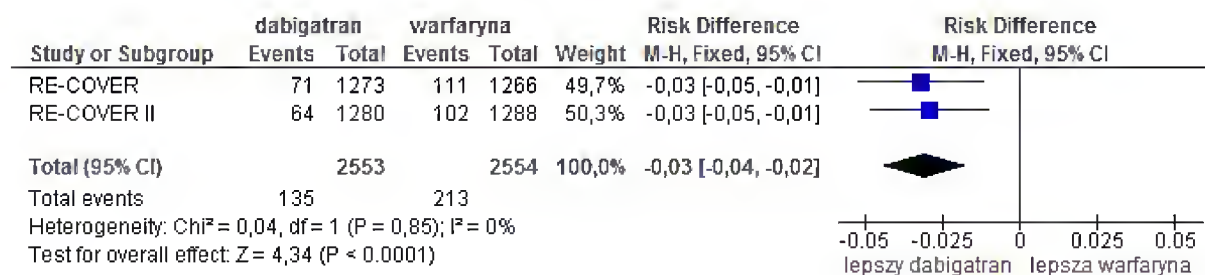
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki metaanaliz wskazują na znamienne statystycznie niższą częstość występowania ocenianego punktu końcowego w przypadku terapii dabigatranem w porównaniu z terapią warfaryną zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Ryc. 40 i Ryc. 41):

- $OR_{RE}=0,61$, 95% CI=(0,49; 0,77), p<0,0001;
- $RD_{RE}=-3$ p.p., 95% CI=(-4; -2), p<0,0001.

Ryc. 40. Poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 41. Poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa. Poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Wyniki z badań dla dabigatranu.

Badanie	dabigatran n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
RE-COVER (Schulman 2009)	71/1273 (5,6%)	111/1266 (8,8%)	0,61 (0,45; 0,84)	0,0020	-3,19 (-5,19; -1,19)	0,0018	31,34 NNH (19,25; 84,30) NNH
RE-COVER II (Schulman 2014b)	64/1280 (5,0%)	102/1288 (7,9%)	0,61 (0,44; 0,84)	0,0029	-2,92 (-4,82; -1,02)	0,0026	34,26 NNH (20,76; 97,87) NNH
Wynik metaanalizy			0,61 (0,49; 0,77)	<0,0001	-3 (-4; -2)	<0,0001	-

7.2.3 Poważne krwawienie

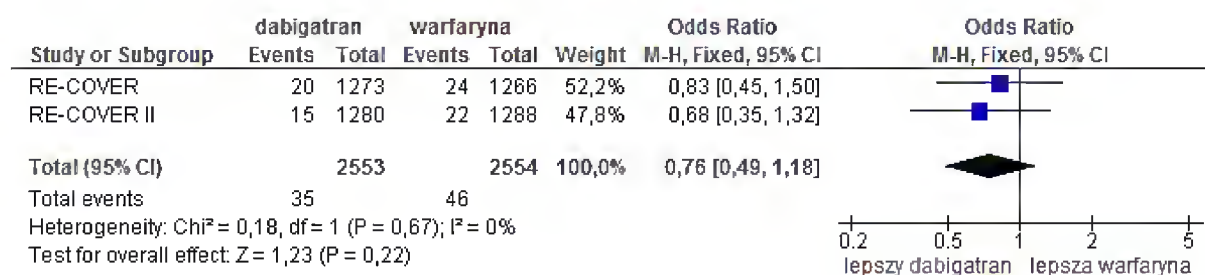
Częstość występowania poważnego krwawienia oceniano w badaniu RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy dabigatranem a warfaryną w całkowitym okresie badania w zakresie częstości występowania (por. Tab. 79):

- poważnego krwawienia,
- poważnego krwawienia zakończonych zgonem ogółem.

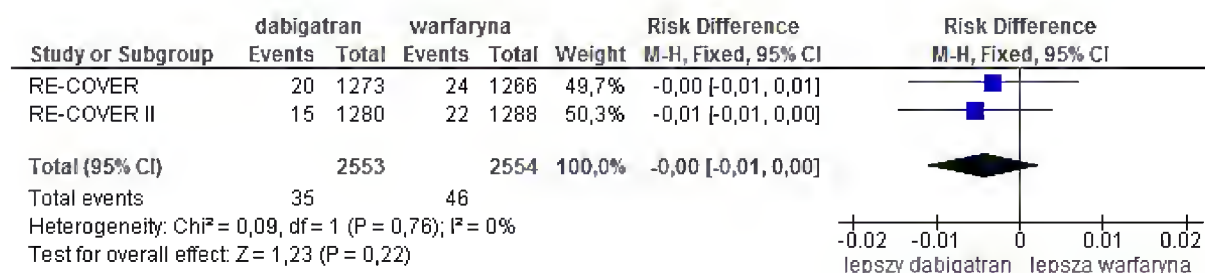
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią dabigatranem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania:

- poważnego krwawienia – por. Ryc. 42 i Ryc. 43,
- poważnego krwawienia zakończonych zgonem ogółem – por. Ryc. 44 i Ryc. 45.

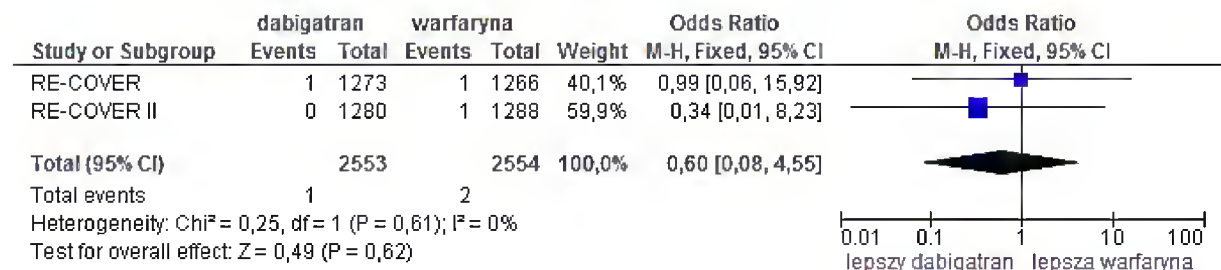
Ryc. 42. Poważne krwawienie. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



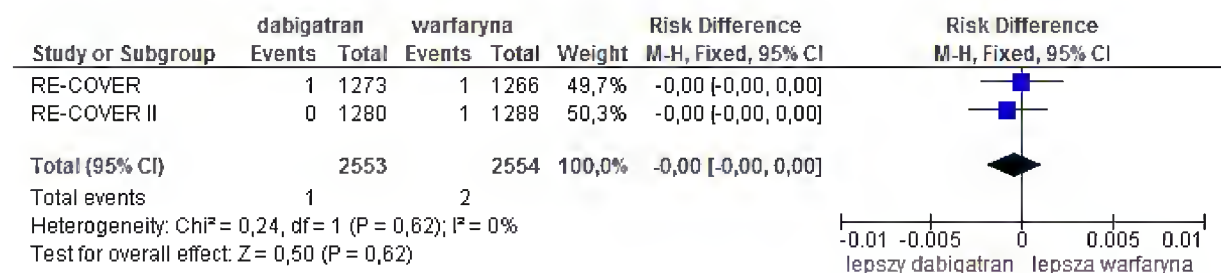
Ryc. 43. Poważne krwawienie. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 44. Poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 45. Poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa. Poważne krwawienie. Wyniki z badań dla dabigatranu.

Badanie	dabigatran n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Poważne krwawienie ogółem							
RE-COVER (Schulman 2009)	20/1273 (1,6%)	24/1266 (1,9%)	0,83 (0,45; 1,50)	0,5314	-0,32 (-1,34; 0,69)	0,5309	308,03 NNH (74,63 NNH; 144,77 NNT)
RE-COVER II (Schulman 2014b)	15/1280 (1,2%)	22/1288 (1,7%)	0,68 (0,35; 1,32)	0,2570	-0,54 (-1,46; 0,38)	0,2539	186,50 NNH (68,62 NNH; 259,84 NNT)
Wynik metaanalizy			0,76 (0,49; 1,18)	0,22	-0 (-1; 0)	0,22	-
Poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem							
RE-COVER (Schulman 2009)	1/1273 (0,1%)	1/1266 (0,1%)	0,99 (0,06; 15,92)	0,9969	0,00 (-0,22; 0,22)	0,9969	230231,14 NNH (457,26 NNH; 459,08 NNT)
RE-COVER II (Schulman 2014b)	0/1280 (0,0%)	1/1288 (0,1%)	0,34 (0,01; 8,24)	0,5034	-0,08 (-0,29; 0,14)	0,4796	1288,00 NNH (341,40 NNH; 726,58 NNT)
Wynik metaanalizy			0,60 (0,08; 4,55)	0,62	-0 (-0; 0)	0,62	-

7.2.4 Jakiegokolwiek krwawienie

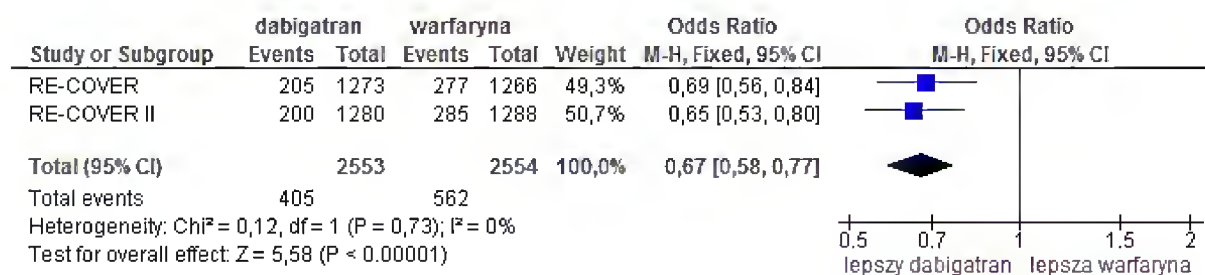
Częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia oceniano w badaniu RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania ocenianego punktu końcowego w grupie dabigatranu w porównaniu z grupą warfaryny w całkowitym okresie badania (por. Tab. 80):

- badanie RE-COVER:
 - OR=0,69, 95% CI=(0,56; 0,84), p=0,0002;
 - RD=-5,78 p.p., 95% CI=(-8,82; -2,73), p=0,0002;
- badanie RE-COVER II:
 - OR=0,65, 95% CI=(0,53; 0,80), p<0,0001;
 - RD=-6,50 p.p., 95% CI=(-9,52; -3,49), p<0,0001.

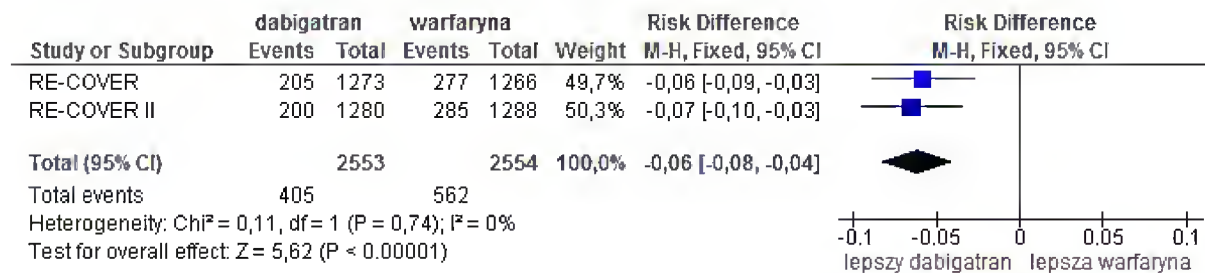
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki metaanaliz wskazują na znamienne statystycznie niższą częstość występowania ocenianego punktu końcowego w przypadku terapii dabigatranem w porównaniu z terapią warfaryną, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Ryc. 46 i Ryc. 47):

- $OR_{FE}=0,67$, 95% CI=(0,58; 0,84), p<0,00001;
- $RD_{FE}=-6$ p.p., 95% CI=(-8; -4), p<0,00001.

Ryc. 46. Jakiegokolwiek krwawienie. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: ilorz szans.



Ryc. 47. Jakiegokolwiek krwawienie. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 80. Analiza bezpieczeństwa. Jakiegokolwiek krwawienie. Wyniki z badań dla dabigatranu.

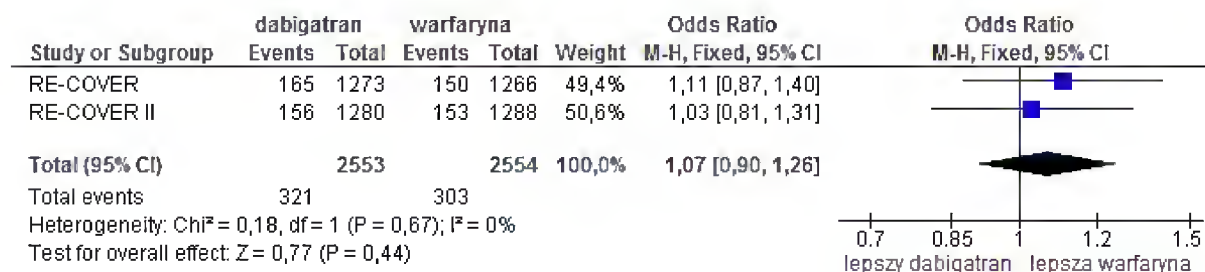
Badanie	dabigatran n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
RE-COVER (Schulman 2009)	205/1273 (16,1%)	277/1266 (21,9%)	0,69 (0,56; 0,84)	0,0002	-5,78 (-8,82; -2,73)	0,0002	17,31 NNH (11,34; 36,60) NNH
RE-COVER II (Schulman 2014b)	200/1280 (15,6%)	285/1288 (22,1%)	0,65 (0,53; 0,80)	<0,0001	-6,50 (-9,52; -3,49)	<0,0001	15,38 NNH (10,51; 28,68) NNH
Wynik metaanalizy			0,67 (0,58; 0,77)	<0,00001	-6 (-8; -4)	<0,00001	-

7.2.5 Poważne zdarzenia niepożądane

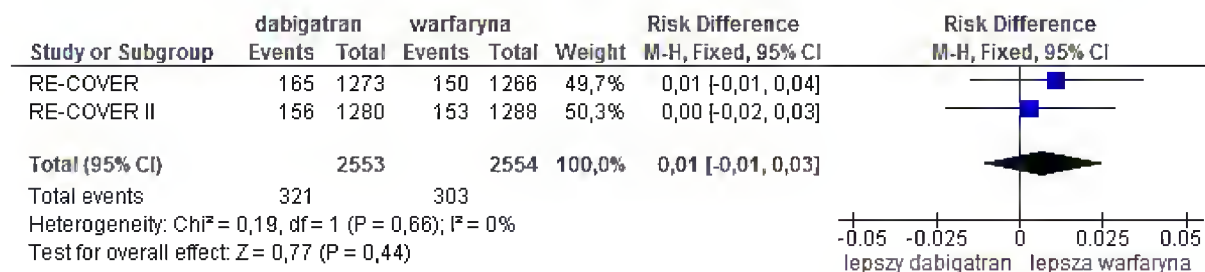
Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych oceniano w badaniu RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy dabigatranem a warfaryną w zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem w całkowitym okresie badania (por. Tab. 81).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią dabigatranem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego – por. Ryc. 48 i Ryc. 49.

Ryc. 48. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 49. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 81. Analiza bezpieczeństwa. Poważne zdarzenia niepożądane. Wyniki z badań dla dabigatranu.

Badanie	dabigatran n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem							
RE-COVER (Schulman 2009)	165/1273 (13,0%)	150/1266 (11,8%)	1,11 (0,87; 1,40)	0,3950	1,11 (-1,45; 3,68)	0,3948	89,83 NNT (68,93 NNH; 27,20 NNT)
RE-COVER II (Schulman 2014b)	156/1280 (12,2%)	153/1288 (11,9%)	1,03 (0,81; 1,31)	0,8101	0,31 (-2,21; 2,83)	0,8101	324,03 NNT (45,29 NNH; 35,39 NNT)
Wynik metaanalizy			1,07 (0,90; 1,26)	0,44	1 (-1; 3)	0,44	-

7.2.6 Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oceniano w badaniu RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki z poszczególnych badań, oceniane w całkowitym okresie badania, wskazują na istotnie statystycznie:

- niższą częstość występowania zdarzeń w grupie dabigatranu w porównaniu z grupą warfaryny dla następujących punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane ogółem (badanie RE-COVER II):
 - $OR=0,81$, 95% CI=(0,68; 0,96), $p=0,0127$;
 - $RD=-4,56$ p.p., 95% CI=(-8,13; -0,98), $p=0,0126$;
 - zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów (badanie RE-COVER):
 - $OR=0,74$, 95% CI=(0,60; 0,93), $p=0,0085$;
 - $RD=-3,70$ p.p., 95% CI=(-6,45; -0,96), $p=0,0082$;
 - krwawienie z nosa (badanie RE-COVER):
 - $OR=0,43$, 95% CI=(0,29; 0,65), $p<0,0001$;
 - $RD=-3,41$ p.p., 95% CI=(-5,01; -1,81), $p<0,0001$;
- wyższą częstość występowania zdarzeń w grupie dabigatranu w porównaniu z grupą warfaryny dla następujących punktów końcowych:
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku:
 - $OR=1,36$, 95% CI=(1,02; 1,82), $p=0,0371$;
 - $RD=-3,70$ p.p., 95% CI=(-6,45; -0,96), $p=0,0082$.

W przypadku pozostałych porównań nie uzyskano znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią dabigatranem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych (por. Tab. 82):

- zdarzenia niepożądane ogółem (badanie RE-COVER);
- zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów (badanie RE-COVER II);
- zapalenie nosogardła,
- ból kończyn,
- ból głowy.

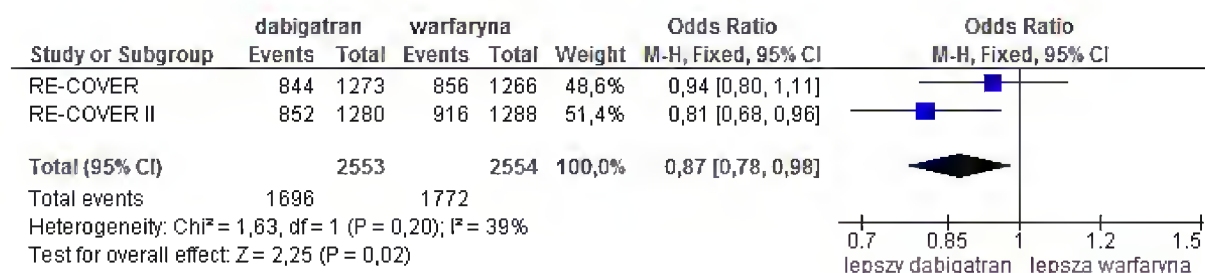
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki metaanaliz wskazują na znamienne statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w przypadku terapii dabigatranem w porównaniu z terapią warfaryną, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej (por. Ryc. 50 i Ryc. 51):

- $OR_{FE}=0,87$, 95% CI=(0,78; 0,98), $p=0,02$;
- $RD_{FE}=-3$ p.p., 95% CI=(-6; -0), $p=0,002$.

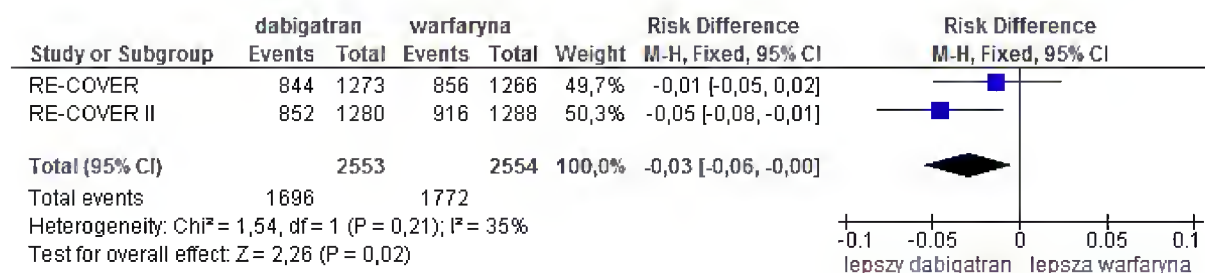
Wyniki metaanaliz dla pozostałych punktów końcowych wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy dabigatranem a warfaryną w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne – por. Ryc. 52 i Ryc. 53;
- ból kończyn – por. Ryc. 54 i Ryc. 55;
- ból głowy – por. Ryc. 56 i Ryc. 57.

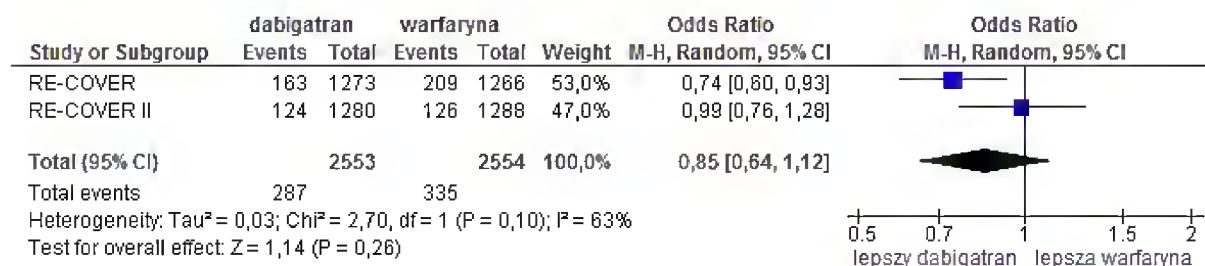
Ryc. 50. Zdarzenia niepożądane ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: ilorzaz szans.



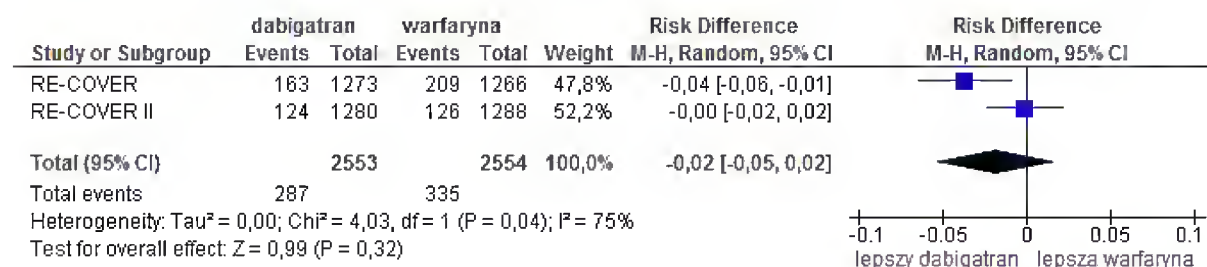
Ryc. 51. Zdarzenia niepożądane ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



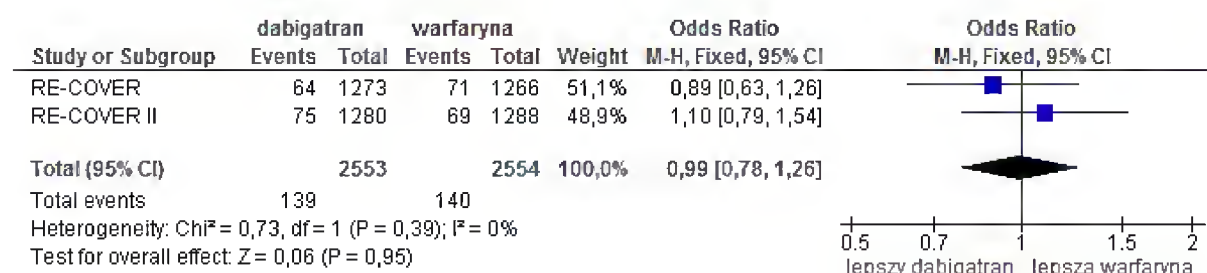
Ryc. 52. Zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: ilorzaz szans.



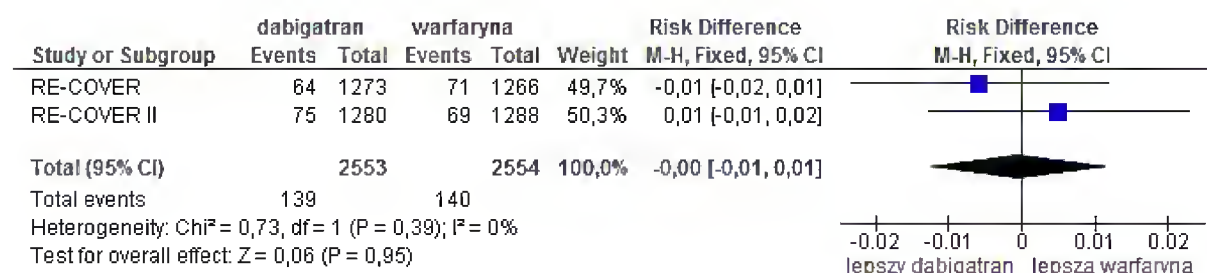
Ryc. 53. Zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



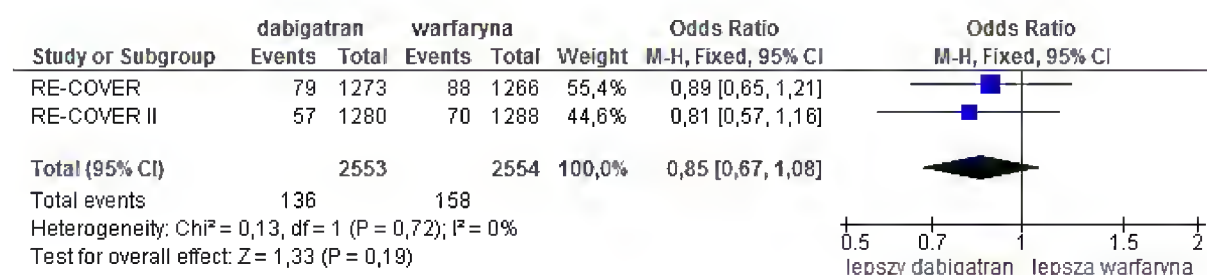
Ryc. 54. Ból kończyn. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



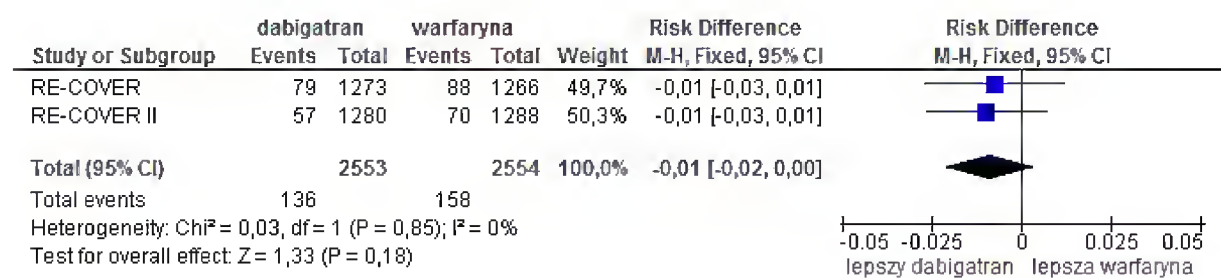
Ryc. 55. Ból kończyn. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 56. Ból głowy. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 57. Ból głowy. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 82. Analiza bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane. Wyniki z badania dla dabigatranu.

Badanie	dabigatran n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Zdarzenia niepożądane ogółem							
RE-COVER (Schulman 2009)	844/1273 (66,3%)	856/1266 (67,6%)	0,94 (0,80; 1,11)	0,4814	-1,31 (-4,97; 2,34)	0,4813	76,08 NNH (20,11 NNH; 42,65 NNT)
RE-COVER II (Schulman 2014b)	852/1280 (66,6%)	916/1288 (71,1%)	0,81 (0,68; 0,96)	0,0127	-4,56 (-8,13; -0,98)	0,0126	21,95 NNH (12,29; 102,36) NNH
Wynik metaanalizy			0,87 (0,78; 0,98)	0,02	-3 (-6; -0)	0,02	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku							
RE-COVER (Schulman 2009)	115/1273 (9,0%)	86/1266 (6,8%)	1,36 (1,02; 1,82)	0,0371	2,24 (0,14; 4,34)	0,0363	44,63 NNT (23,05; 700,13) NNT
Zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u ≥5% pacjentów							
RE-COVER*	163/1273 (12,8%)	209/1266 (16,5%)	0,74 (0,60; 0,93)	0,0085	-3,70 (-6,45; -0,96)	0,0082	27,00 NNH (15,50; 104,58) NNH
RE-COVER II*	124/1280 (9,7%)	126/1288 (9,8%)	0,99 (0,76; 1,28)	0,9352	-0,10 (-2,39; 2,20)	0,9352	1051,43 NNH (41,87 NNH; 45,50 NNT)
Wynik metaanalizy			0,85 (0,64; 1,12)	0,26	-2 (-5; 2)	0,32	-
Zapalenie nosogardła							
RE-COVER (Schulman 2009)	50/1273 (3,9%)	54/1266 (4,3%)	0,92 (0,62; 1,36)	0,6678	-0,34 (-1,88; 1,20)	0,6678	296,14 NNH (53,20 NNH; 83,03 NNT)
Ból kończyn							
RE-COVER	64/1273 (5,0%)	71/1266 (5,6%)	0,89 (0,63; 1,26)	0,5146	-0,58 (-2,33; 1,16)	0,5144	172,20 NNH (42,99 NNH; 85,84 NNT)
RE-COVER II*	75/1280 (5,9%)	69/1288 (5,4%)	1,10 (0,79; 1,54)	0,5803	0,50 (-1,28; 2,28)	0,5802	199,11 NNT (78,27 NNH; 43,82 NNT)
Wynik metaanalizy			0,99 (0,78; 1,26)	0,95	-0 (-1; 1)	0,95	-

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Badanie	dabigatran n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Ból głowy							
RE-COVER (Schulman 2009)	79/1273 (6,2%)	88/1266 (7,0%)	0,89 (0,65; 1,21)	0,4490	-0,75 (-2,67; 1,18)	0,4488	134,19 NNH (37,40 NNH; 84,51 NNT)
RE-COVER II*	57/1280 (4,5%)	70/1288 (5,4%)	0,81 (0,57; 1,16)	0,2520	-0,98 (-2,66; 0,69)	0,2510	101,87 NNH (37,62 NNH; 143,97 NNT)
Wynik metaanalizy			0,85 (0,67; 1,08)	0,19	-1 (-2; 0)	0,18	-
Krwawienie z nosa							
RE-COVER*	35/1273 (2,7%)	78/1266 (6,2%)	0,43 (0,29; 0,65)	<0,0001	-3,41 (-5,01; -1,81)	<0,0001	29,31 NNH (19,95; 55,21) NNH

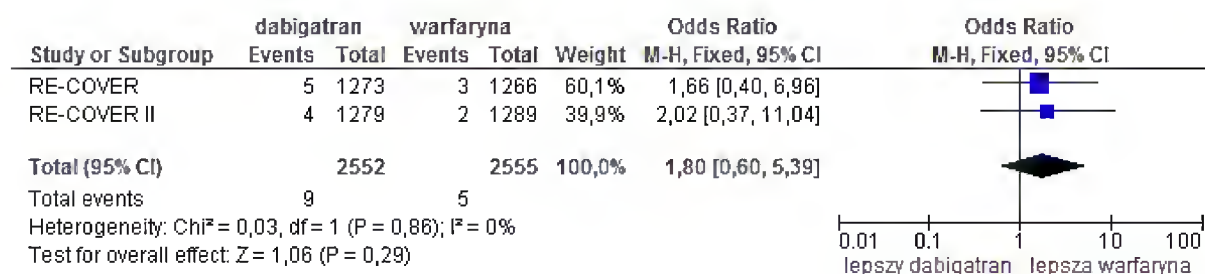
* wyniki z clinicaltrials.gov.

7.2.7 Zdarzenia sercowo-naczyniowe

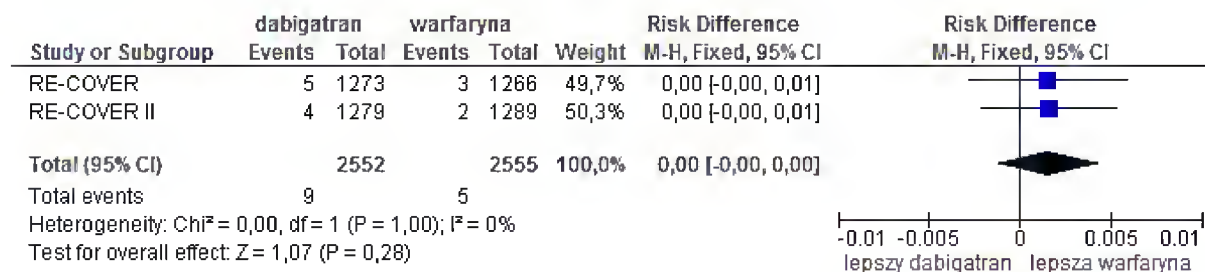
Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oceniano w badaniu RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy dabigatranem a warfaryną w zakresie częstości występowania ostrego zespołu wieńcowego w całkowitym okresie badania (por. Tab. 83).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią dabigatranem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego – por. Ryc. 58 i Ryc. 59.

Ryc. 58. Ostry zespół wieńcowy. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: ilorz szans.



Ryc. 59. Ostry zespół wieńcowy. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 83. Analiza bezpieczeństwa. Zdarzenia sercowo-naczyniowe. Wyniki z badań dla dabigatranu.

Badanie	dabigatran n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Ostry zespół wieńcowy							
RE-COVER (Schulman 2009)	5/1273 (0,4%)	3/1266 (0,2%)	1,66 (0,40; 6,96)	0,4883	0,16 (-0,28; 0,59)	0,4833	641,82 NNT (357,33 NNH; 169,07 NNT)
RE-COVER II (Schulman 2014b)	4/1279 (0,3%)	2/1289 (0,2%)	2,02 (0,37; 11,04)	0,4177	0,16 (-0,22; 0,53)	0,4088	634,58 NNT (462,26 NNH; 188,15 NNT)
Wynik metaanalizy			1,80 (0,60; 5,39)	0,29	0 (-0; 0)	0,28	-

7.2.8 Przerwanie leczenia

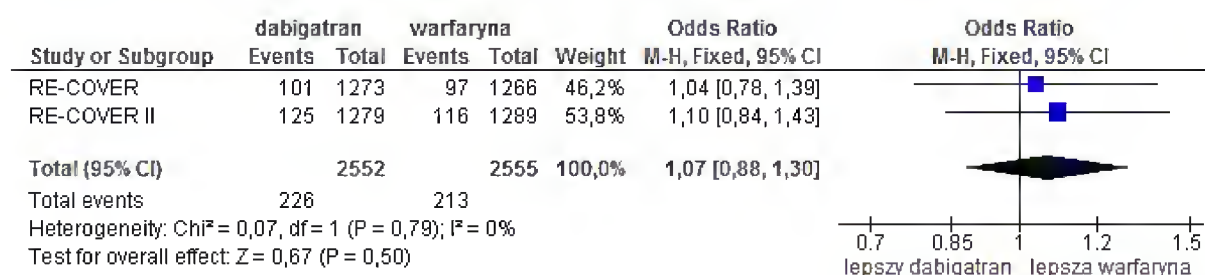
Częstość występowania przerwania leczenia oceniano w badaniu RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy dabigatranem a warfaryną w całkowitym okresie badania w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych (por. Tab. 84):

- przerwanie leczenia ogółem,
- przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody,
- przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji.

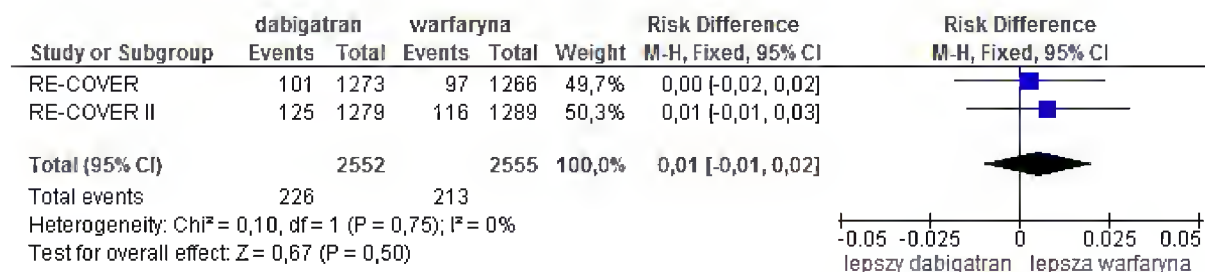
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania RE-COVER i RE-COVER II. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią dabigatranem a terapią warfaryną w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych:

- przerwanie leczenia ogółem – por. Ryc. 60 i Ryc. 61,
- przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody – por. Ryc. 62 i Ryc. 63,
- przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji – por. Ryc. 64 i Ryc. 65.

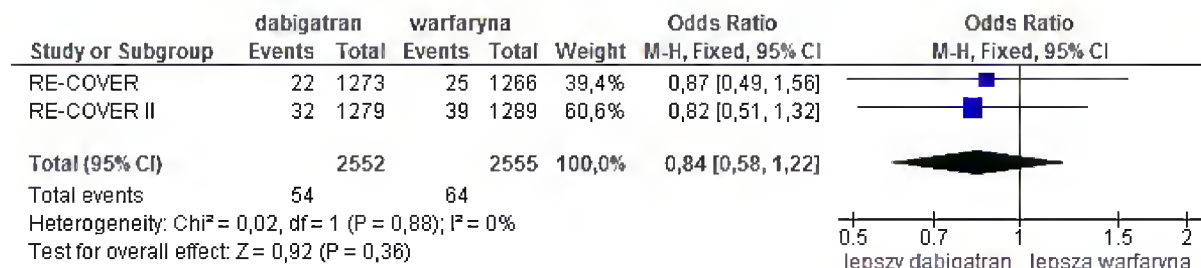
Ryc. 60. Przerwanie leczenia ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.



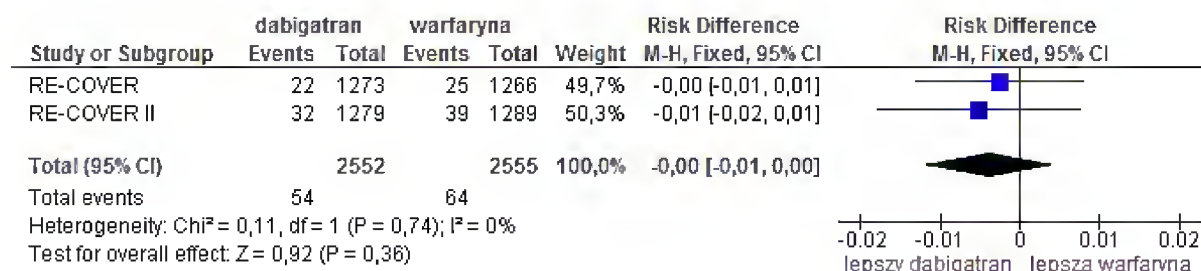
Ryc. 61. Przerwanie leczenia ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



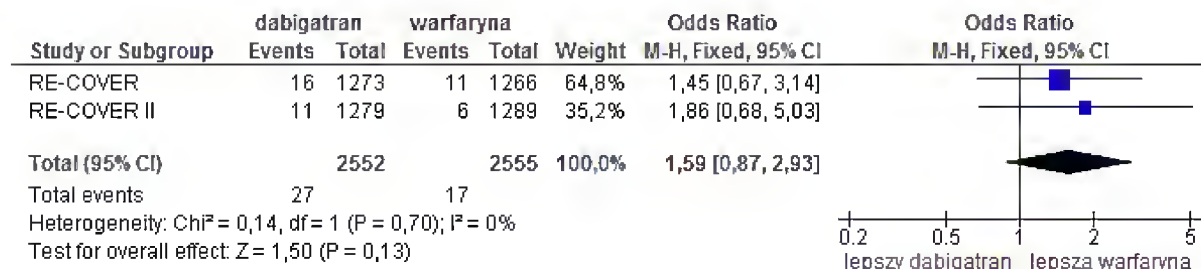
Ryc. 62. Przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: ilorz szans.



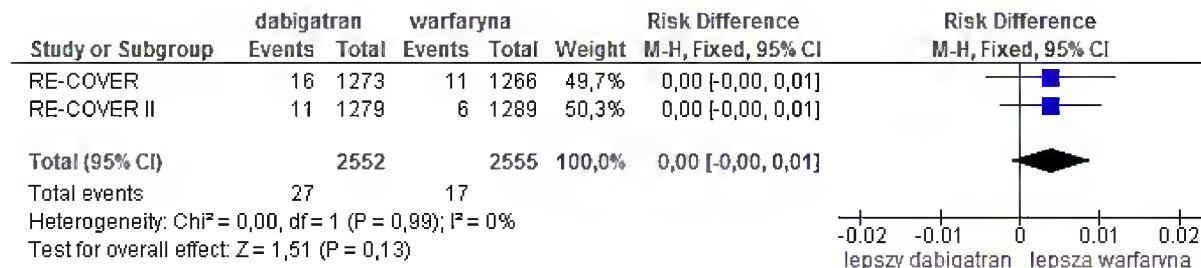
Ryc. 63. Przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 64. Przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: ilorz szans.



Ryc. 65. Przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa. Przerwanie leczenia. Wyniki z badań dla dabigatranu.

Badanie	dabigatran n/N	warfaryna n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Przerwanie leczenia ogółem							
RE-COVER (Schulman 2009)	101/1273 (7,9%)	97/1266 (7,7%)	1,04 (0,78; 1,39)	0,7982	0,27 (-1,81; 2,36)	0,7982	367,53 NNT (55,13 NNH; 42,41 NNT)
RE-COVER II (Schulman 2014b)	125/1279 (9,8%)	116/1289 (9,0%)	1,10 (0,84; 1,43)	0,5014	0,77 (-1,48; 3,03)	0,5013	129,19 NNT (67,48 NNH; 33,00 NNT)
Wynik metaanalizy			1,07 (0,88; 1,30)	0,50	1 (-1; 2)	0,50	-
Przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody							
RE-COVER (Schulman 2009)	22/1273 (1,7%)	25/1266 (2,0%)	0,87 (0,49; 1,56)	0,6452	-0,25 (-1,30; 0,80)	0,6450	405,64 NNH (77,20 NNH; 124,65 NNT)
RE-COVER II (Schulman 2014b)	32/1279 (2,5%)	39/1289 (3,0%)	0,82 (0,51; 1,32)	0,4191	-0,52 (-1,79; 0,74)	0,4182	190,97 NNH (55,82 NNH; 134,39 NNT)
Wynik metaanalizy			0,84 (0,58; 1,22)	0,36	-0 (-1; 0)	0,36	-
Przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji							
RE-COVER (Schulman 2009)	16/1273 (1,3%)	11/1266 (0,9%)	1,45 (0,67; 3,14)	0,3433	0,39 (-0,41; 1,19)	0,3403	257,74 NNT (244,24 NNH; 84,36 NNT)
RE-COVER II (Schulman 2014b)	11/1279 (0,9%)	6/1289 (0,5%)	1,86 (0,68; 5,03)	0,2248	0,39 (-0,23; 1,02)	0,2180	253,44 NNT (428,69 NNH; 97,81 NNT)
Wynik metaanalizy			1,59 (0,87; 2,93)	0,13	0 (-0; 1)	0,13	-

7.3 Rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA

7.3.1 Zgony

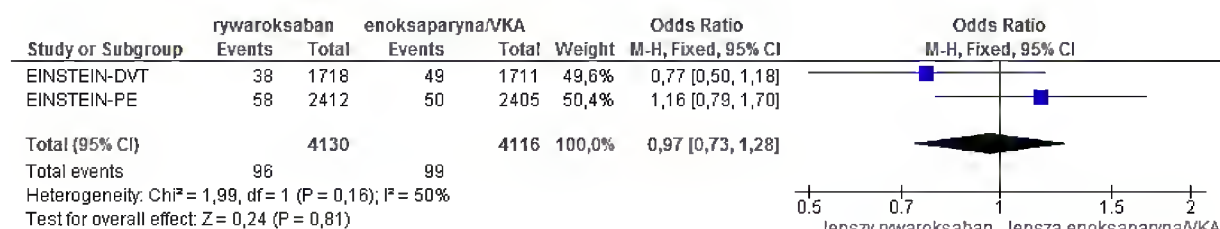
Częstość występowania zgonów oceniano w badaniu EINSTEIN-DVT (pacjenci z ZZG) i EINSTEIN-PE (pacjenci z ZP) w całkowitym okresie badania. Wyniki z poszczególnych badań (por. Tab. 85) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy rywaroksabanem a enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania:

- zgonu z dowolnej przyczyny,
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zgonu związanego z nowotworem,
- zgonu związanego z chorobą zakaźną lub posoczną.

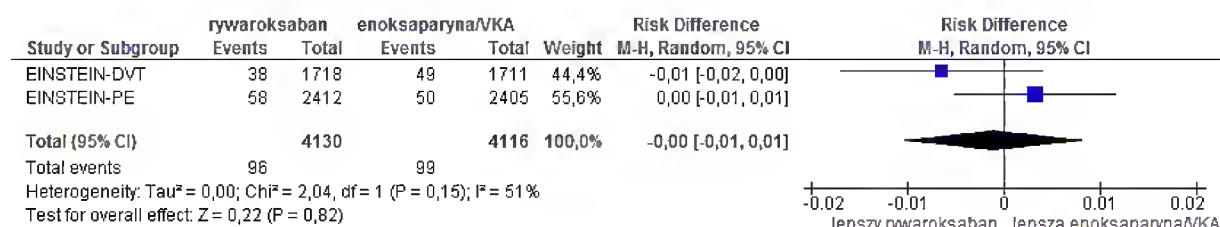
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej:

- zgon z dowolnej przyczyny – por. Ryc. 66 i Ryc. 67,
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – por. Ryc. 68 i Ryc. 69,
- zgon związany z nowotworem – por. Ryc. 70 i Ryc. 71.

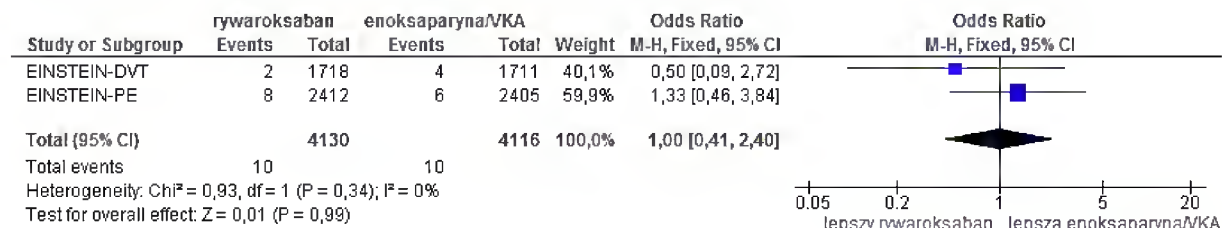
Ryc. 66. Zgon z dowolnej przyczyny. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



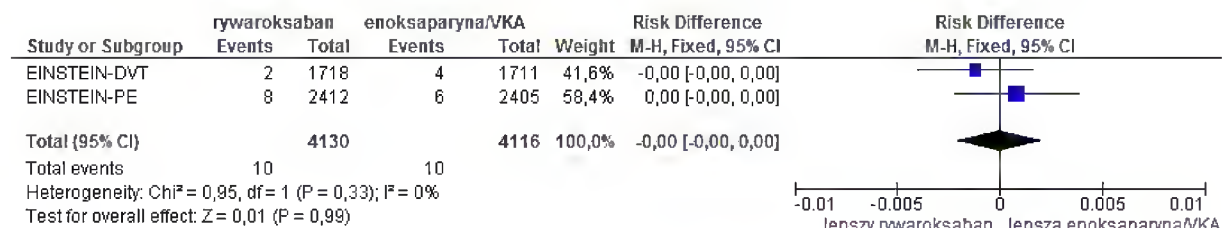
Ryc. 67. Zgon z dowolnej przyczyny. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



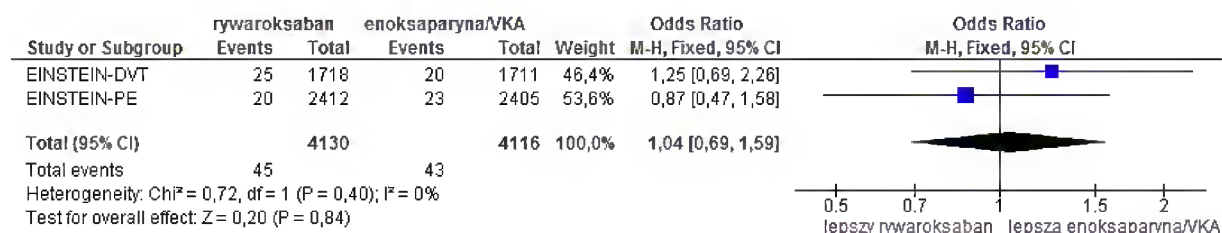
Ryc. 68. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



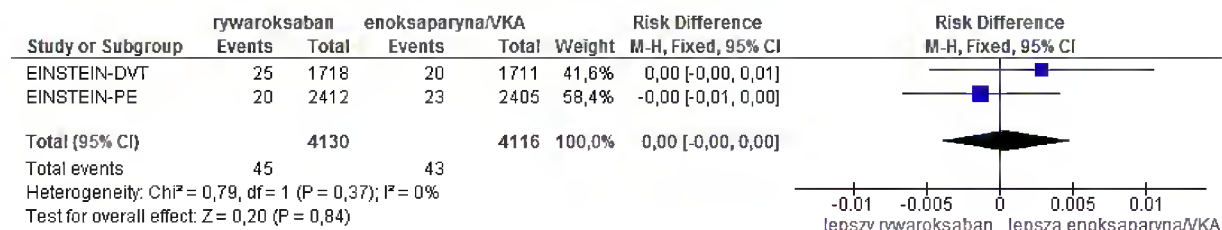
Ryc. 69. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 70. Zgon związany z nowotworem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 71. Zgon związany z nowotworem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 85. Analiza bezpieczeństwa. Zgony. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.

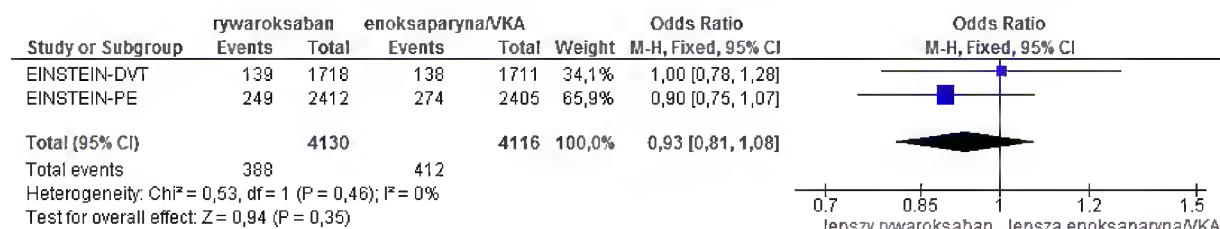
Badanie	rywaroksaban n/N	enoksaparyna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Zgon z dowolnej przyczyny							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	38/1718 (2,2%)	49/1711 (2,9%)	0,77 (0,50; 1,18)	0,2261	-0,65 (-1,70; 0,40)	0,2248	153,39 NNH (58,66 NNH; 249,51 NNT)
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	58/2412 (2,4%)	50/2405 (2,1%)	1,16 (0,79; 1,70)	0,4457	0,33 (-0,51; 1,16)	0,4452	307,09 NNT (195,93 NNH; 86,08 NNT)
Wynik metaanalizy			0,95 (0,64; 1,43)	0,82	-0 (-1; 1)	0,82	-
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	2/1718 (0,1%)	4/1711 (0,2%)	0,50 (0,09; 2,72)	0,4203	-0,12 (-0,40; 0,16)	0,4112	852,03 NNH (251,69 NNH; 615,10 NNT)
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	8/2412 (0,3%)	6/2405 (0,2%)	1,33 (0,46; 3,84)	0,5974	0,08 (-0,22; 0,39)	0,5961	1216,62 NNT (450,89 NNH; 258,95 NNT)
Wynik metaanalizy			1,00 (0,41; 2,40)	0,99	-0 (-0; 0)	0,99	-
Zgon związany z nowotworem							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	25/1718 (1,5%)	20/1711 (1,2%)	1,25 (0,69; 2,26)	0,4623	0,29 (-0,48; 1,05)	0,4613	349,32 NNT (210,38 NNH; 95,43 NNT)
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	20/2412 (0,8%)	23/2405 (1,0%)	0,87 (0,47; 1,58)	0,6393	-0,13 (-0,66; 0,40)	0,6390	786,45 NNH (151,87 NNH; 247,44 NNT)
Wynik metaanalizy			1,04 (0,69; 1,59)	0,84	0 (-0; 0)	0,84	-
Zgon związany z chorobą zakaźną lub posocznicą							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	10/2412 (0,4%)	6/2405 (0,2%)	1,66 (0,60; 4,59)	0,3245	0,17 (-0,16; 0,49)	0,3191	605,64 NNT (626,14 NNH; 204,11 NNT)

7.3.2 Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie

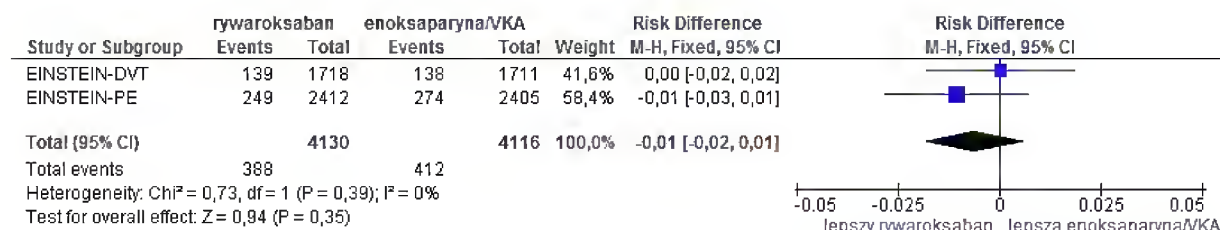
Częstość występowania pierwszego poważnego lub klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia oceniano w badaniu EINSTEIN-DVT (pacjenci z ZŻG) i EINSTEIN-PE (pacjenci z ZP) w całkowitym okresie badania. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy rywaroksabanem a enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 86).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej – por. Ryc. 72 i Ryc. 73.

Ryc. 72. Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 73. Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 86. Analiza bezpieczeństwa. Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.

Badanie	rywaroksaban n/N	enoksaparyna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	139/1718 (8,1%)	138/1711 (8,1%)	1,00 (0,78; 1,28)	0,9783	0,03 (-1,80; 1,85)	0,9783	3945,63 NNT (55,59 NNH; 54,07 NNT)
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	249/2412 (10,3%)	274/2405 (11,4%)	0,90 (0,75; 1,07)	0,2330	-1,07 (-2,83; 0,69)	0,2328	93,50 NNH (35,38 NNH; 145,47 NNT)
Wynik metaanalizy			0,93 (0,81; 1,08)	0,35	-1 (-2; 1)	0,35	-

7.3.3 Poważne krwawienie

Częstość występowania poważnego krwawienia oceniano w badaniu EINSTEIN-DVT (pacjenci z ZZG) i EINSTEIN-PE (pacjenci z ZP) w całkowitym okresie badania. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń w grupie rywaroksabanu w porównaniu z grupą enoksaparyny/VKA dla następujących punktów końcowych:

- poważne krwawienie ogółem (badanie EINSTEIN-PE):
 - OR=0,49, 95% CI=(0,31; 0,79), p=0,0035;
 - RD=-1,08 p.p., 95% CI=(-1,80; -0,37), p=0,0029;
- poważne krwawienie do narządów krytycznych, niezakończone zgonem ogółem (badanie EINSTEIN-PE):
 - OR=0,27, 95% CI=(0,12; 0,61), p=0,0019;
 - RD=-0,79 p.p., 95% CI=(-1,26; -0,33), p=0,0009;
- poważne krwawienie wewnątrzczaszkowe niezakończone zgonem (badanie EINSTEIN-PE):
 - OR=0,10, 95% CI=(0,01; 0,78), p=0,0277;
 - RD=-0,37 p.p., 95% CI=(-0,64; -0,10), p=0,0065;
- poważne krwawienie zaotrzewnowe niezakończone zgonem (badanie EINSTEIN-PE):
 - RD=-0,25 p.p., 95% CI=(-0,48; -0,02), p=0,0335.

Wyniki pozostałych porównań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych (por. Tab. 87):

- poważne krwawienie ogółem (EINSTEIN-DVT);
- poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem;
- poważne krwawienie wewnątrzczaszkowe zakończone zgonem;
- poważne krwawienie z przewodu pokarmowego zakończone zgonem;
- poważne krwawienie zaotrzewnowe zakończone zgonem;
- inne poważne krwawienie zakończone zgonem;
- poważne krwawienie zaotrzewnowe niezakończone zgonem (w zakresie miary względnej);
- inne poważne krwawienie niezakończone zgonem.

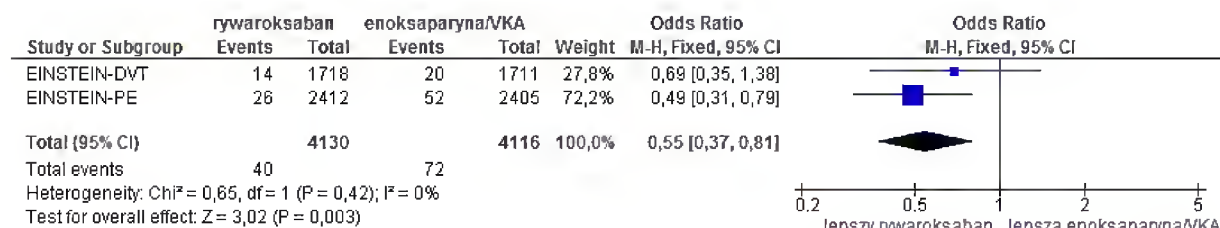
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Wyniki metaanaliz wskazują na znamienne statystycznie niższą częstość występowania poważnego krwawienia ogółem w grupie rywaroksabanu w porównaniu z terapią enoksaparyną/VKA w zakresie miary względnej (por. Ryc. 74):

- OR_{FE}=0,55, 95% CI=(0,37; 0,81), p=0,003.

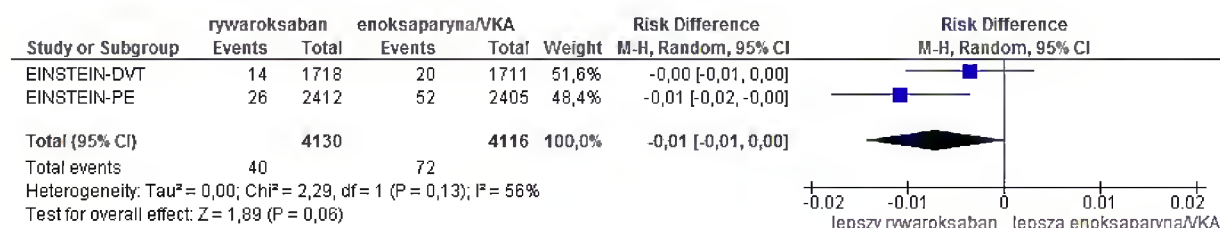
Wyniki pozostałych metaanaliz wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych:

- poważne krwawienie ogółem (w zakresie miary bezwzględnej) – por. Ryc. 75,
- poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem – por. Ryc. 76 i Ryc. 77.

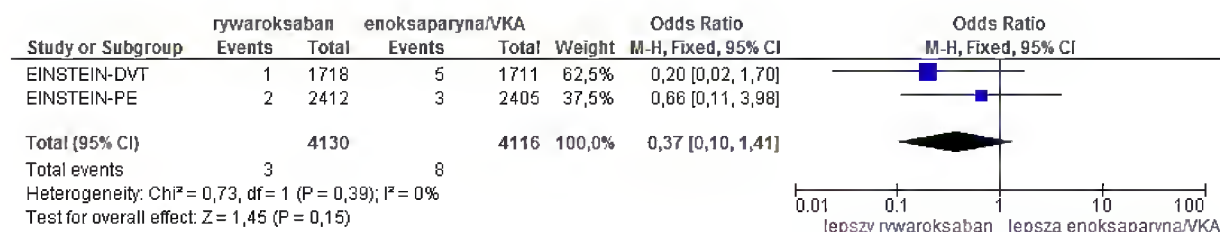
Ryc. 74. Poważne krwawienie ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



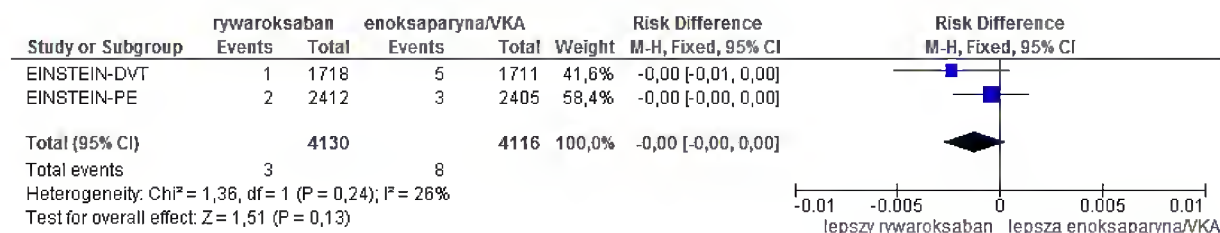
Ryc. 75. Poważne krwawienie ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 76. Poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 77. Poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 87. Analiza bezpieczeństwa. Poważne krwawienie. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.

Badanie	rywaroksaban n/N	enoksapa- ryna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Poważne krwawienie ogółem							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	14/1718 (0,8%)	20/1711 (1,2%)	0,69 (0,35; 1,38)	0,2981	-0,35 (-1,02; 0,31)	0,2956	282,48 NNH (98,29 NNH; 323,20 NNT)
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	26/2412 (1,1%)	52/2405 (2,2%)	0,49 (0,31; 0,79)	0,0035	-1,08 (-1,80; -0,37)	0,0029	92,23 NNH (55,66; 269,06) NNH
Wynik metaanalizy			0,55 (0,37; 0,81)	0,003	-1 (-1; 0)	0,06	-
Poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	1/1718 (0,1%)	5/1711 (0,3%)	0,20 (0,02; 1,70)	0,1404	-0,23 (-0,51; 0,05)	0,1015	427,31 NNH (194,53 NNH; 2172,46 NNT)
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	2/2412 (0,1%)	3/2405 (0,1%)	0,66 (0,11; 3,98)	0,6545	-0,04 (-0,22; 0,14)	0,6523	2391,12 NNH (446,94 NNH; 713,77 NNT)
Wynik metaanalizy			0,37 (0,10; 1,41)	0,15	-0 (-0; 0)	0,13	-
Poważne krwawienie wewnętrzczaszkowe zakończone zgonem							
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	2/2412 (0,1%)	2/2405 (0,1%)	1,00 (0,14; 7,08)	0,9977	0,00 (-0,16; 0,16)	0,9977	414347,14 NNH (613,76 NNH; 615,58 NNT)
Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego zakończone zgonem							
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	0/2412 (0,0%)	0/2405 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,08; 0,08)	1,0000	N.A. NNH (1229,46 NNH; 1229,46 NNT)
Poważne krwawienie zaotrzewnowe zakończone zgonem							
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	0/2412 (0,0%)	1/2405 (0,0%)	0,33 (0,01; 8,16)	0,4999	-0,04 (-0,16; 0,07)	0,4789	2405,00 NNH (638,27 NNH; 1360,31 NNT)
Inne poważne krwawienie zakończone zgonem							
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	0/2412 (0,0%)	0/2405 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,08; 0,08)	1,0000	N.A. NNH (1229,46 NNH; 1229,46 NNT)
Poważne krwawienie do narządów krytycznych, niezakończony zgonem ogółem							
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	7/2412 (0,3%)	26/2405 (1,1%)	0,27 (0,12; 0,61)	0,0019	-0,79 (-1,26; -0,33)	0,0009	126,44 NNH (79,58; 307,57) NNH

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

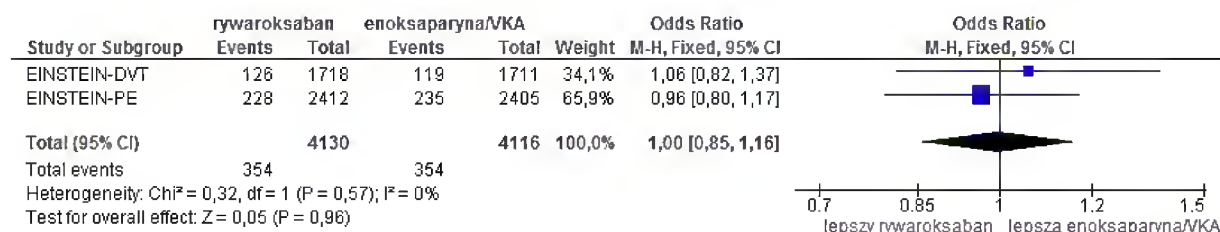
Badanie	rywaroksaban n/N	enoksapa- ryna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Poważne krwawienie wewnętrzzaszkowe niezakończone zgonem							
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	1/2412 (0,0%)	10/2405 (0,4%)	0,10 (0,01; 0,78)	0,0277	-0,37 (-0,64; -0,10)	0,0065	267,14 NNH (155,27; 955,71) NNH
Poważne krwawienie zaotrzewnowe niezakończone zgonem							
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	1/2412 (0,0%)	7/2405 (0,3%)	0,14 (0,02; 1,16)	0,0681	-0,25 (-0,48; -0,02)	0,0335	400,64 NNH (208,45; 5134,47) NNH
Inne poważne krwawienie niezakończone zgonem							
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	5/2412 (0,2%)	9/2405 (0,4%)	0,55 (0,19; 1,65)	0,2889	-0,17 (-0,47; 0,14)	0,2820	599,08 NNH (212,29 NNH; 728,79 NNT)

7.3.4 Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie

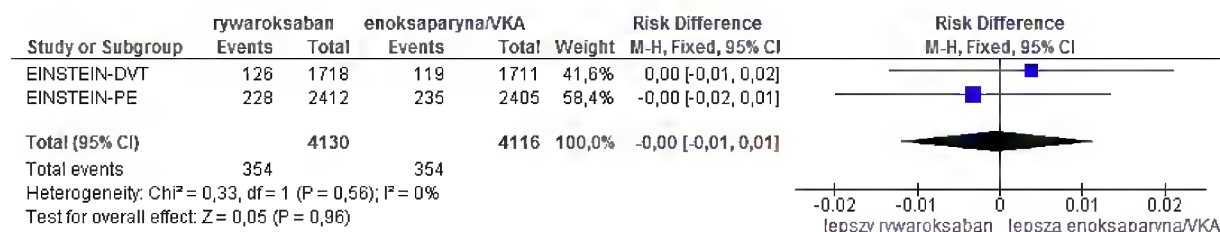
Częstość występowania klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia, oceniano w badaniu EINSTEIN-DVT (pacjenci z ZZG) i EINSTEIN-PE (pacjenci z ZP) w całkowitym okresie badania. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy rywaroksabanem a enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 88).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej – por. Ryc. 78 i Ryc. 79.

Ryc. 78. Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 79. Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 88. Analiza bezpieczeństwa. Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.

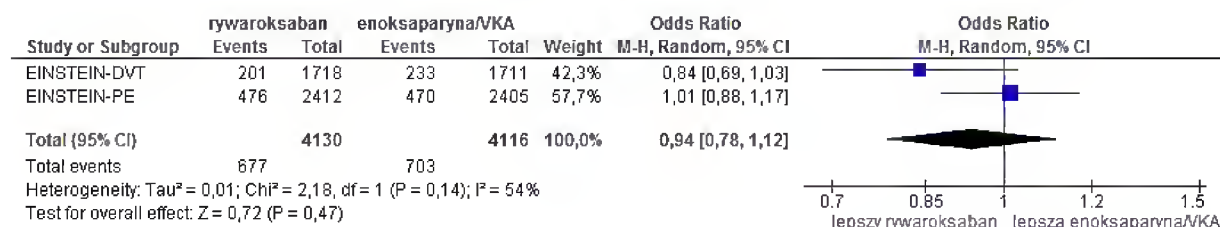
Badanie	rywaroksaban n/N	enoksaparyna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	126/1718 (7,3%)	119/1711 (7,0%)	1,06 (0,82; 1,37)	0,6665	0,38 (-1,35; 2,10)	0,6665	263,77 NNT (74,35 NNH; 47,55 NNT)
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	228/2412 (9,5%)	235/2405 (9,8%)	0,96 (0,80; 1,17)	0,7076	-0,32 (-1,98; 1,35)	0,7076	313,90 NNH (50,42 NNH; 74,28 NNT)
Wynik metaanalizy			1,00 (0,85; 1,16)	0,96	-0 (-1; 1)	0,96	-

7.3.5 Poważne zdarzenia niepożądane

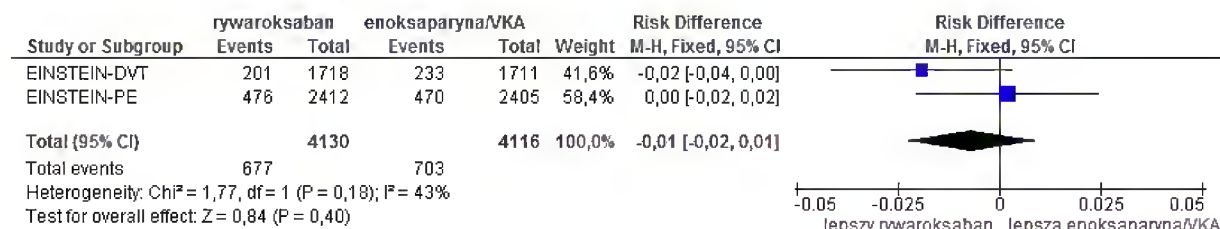
Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych oceniano w badaniu EINSTEIN-DVT (pacjenci z ZZG) i EINSTEIN-PE (pacjenci z ZP) w całkowitym okresie badania. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy rywaroksabanem a enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem, które wystąpiły w trakcie leczenia (por. Tab. 89).

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego, zarówno w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej – por. Ryc. 80 i Ryc. 81.

Ryc. 80. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem, które wystąpiły w trakcie leczenia. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 81. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem, które wystąpiły w trakcie leczenia. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 89. Analiza bezpieczeństwa. Poważne zdarzenia niepożądane. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.

Badanie	rywaroksaban n/N	enoksaparyna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem, które wystąpiły w trakcie leczenia							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	201/1718 (11,7%)	233/1711 (13,6%)	0,84 (0,69; 1,03)	0,0915	-1,92 (-4,14; 0,31)	0,0911	52,13 NNH (24,14 NNH; 325,72 NNT)
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	476/2412 (19,7%)	470/2405 (19,5%)	1,01 (0,88; 1,17)	0,8668	0,19 (-2,05; 2,44)	0,8668	520,72 NNT (48,74 NNH; 41,05 NNT)
Wynik metaanalizy			0,94 (0,78; 1,12)	0,47	-1 (-2; 1)	0,40	-

7.3.6 Zdarzenia niepożądane

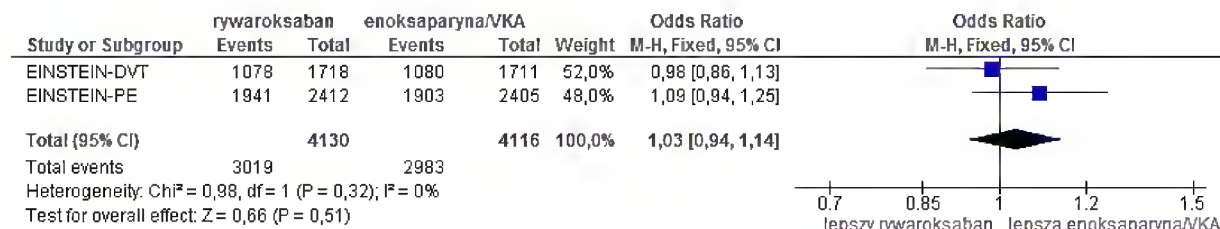
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oceniano w badaniu EINSTEIN-DVT (pacjenci z ZZG) i EINSTEIN-PE (pacjenci z ZP) w całkowitym okresie badania. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy rywaroksabanem a enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych (por. Tab. 90):

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku;
- zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów;
- zapalenie nosogardła;
- ból kończyn;
- ból głowy;
- krwawienie z nosa.

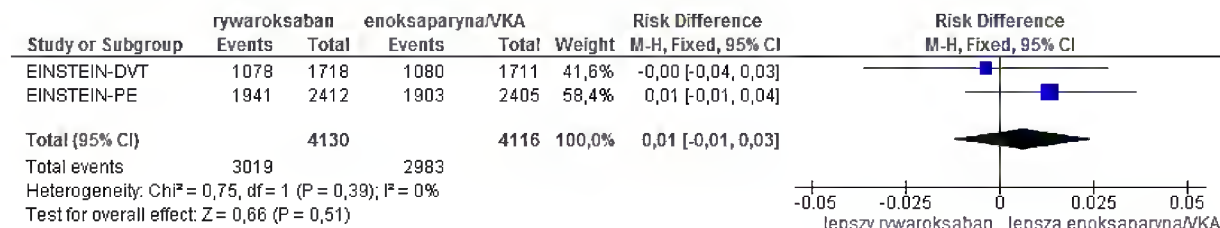
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Wyniki metaanaliz wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią rywaroksabanem a enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem – por. Ryc. 82 i Ryc. 83;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku – por. Ryc. 84 i Ryc. 85;
- zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów – por. Ryc. 86 i Ryc. 87;
- zapalenie nosogardła – por. Ryc. 88 i Ryc. 89;
- ból głowy – por. Ryc. 90 i Ryc. 91;
- krwawienie z nosa – por. Ryc. 92 i Ryc. 93.

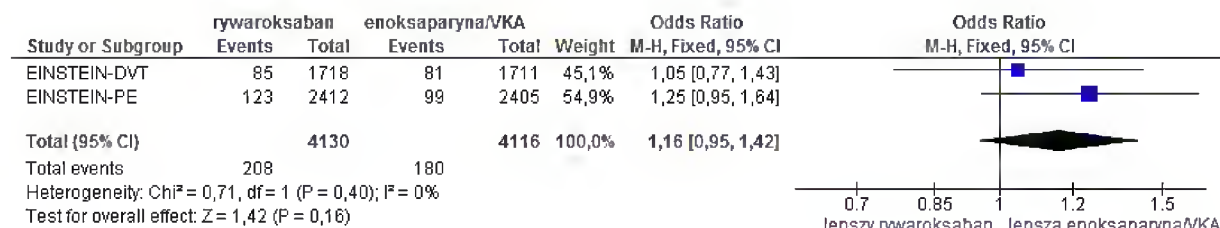
Ryc. 82. Zdarzenia niepożądane ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



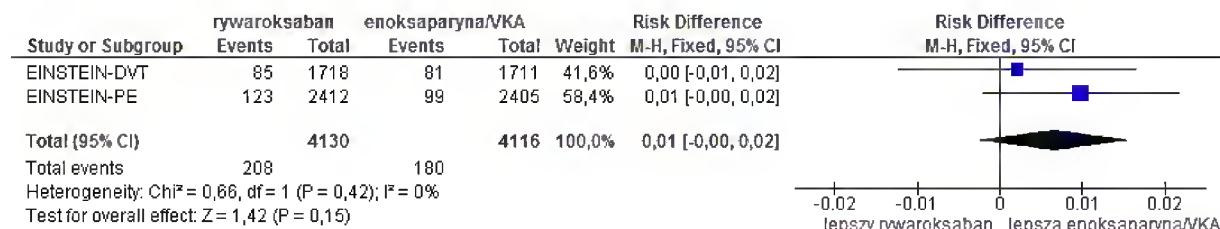
Ryc. 83. Zdarzenia niepożądane ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



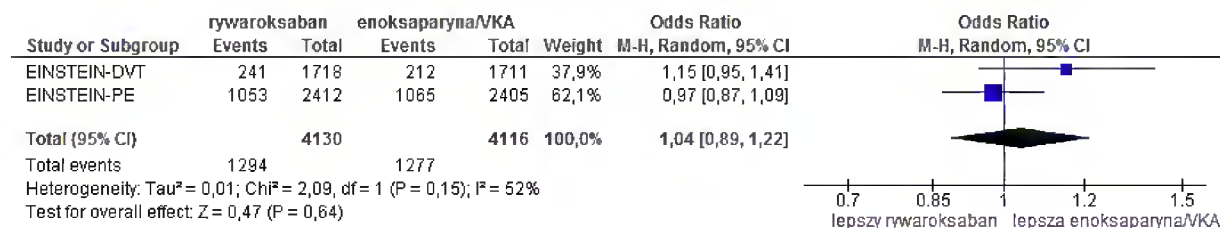
Ryc. 84. Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



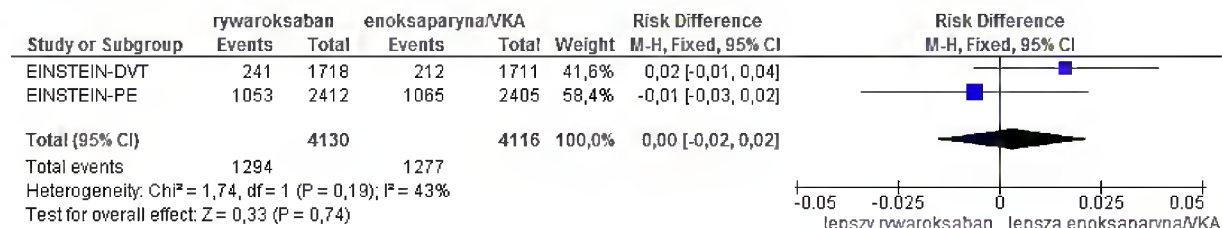
Ryc. 85. Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



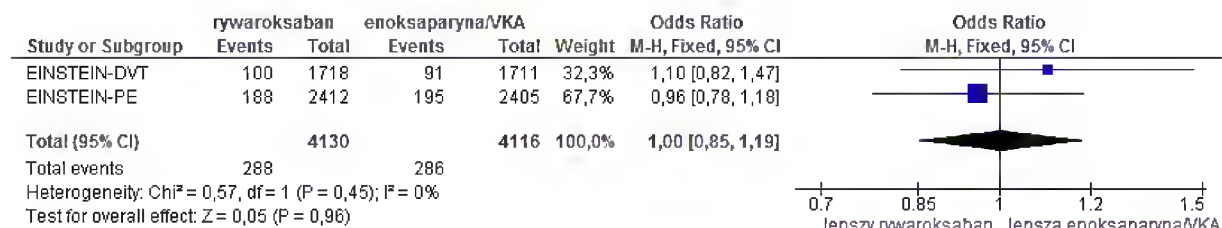
Ryc. 86. Zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u ≥5% pacjentów. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



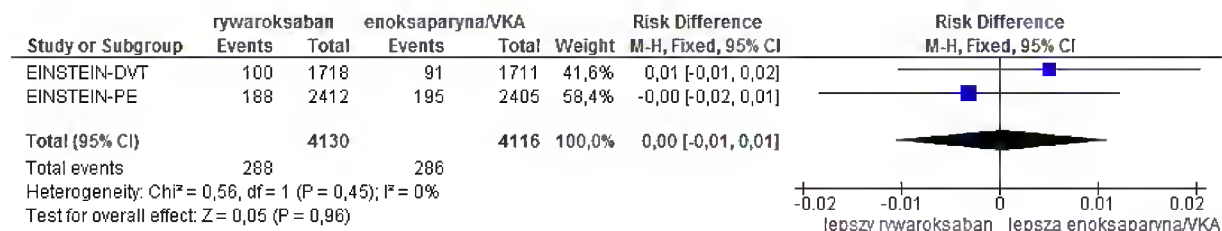
Ryc. 87. Zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



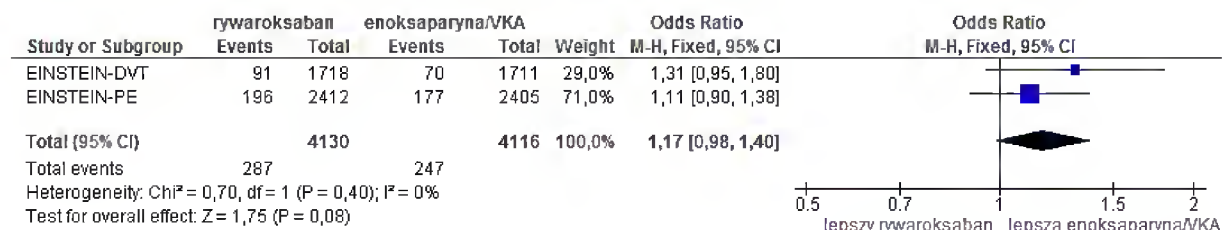
Ryc. 88. Zapalenie nosogardła. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



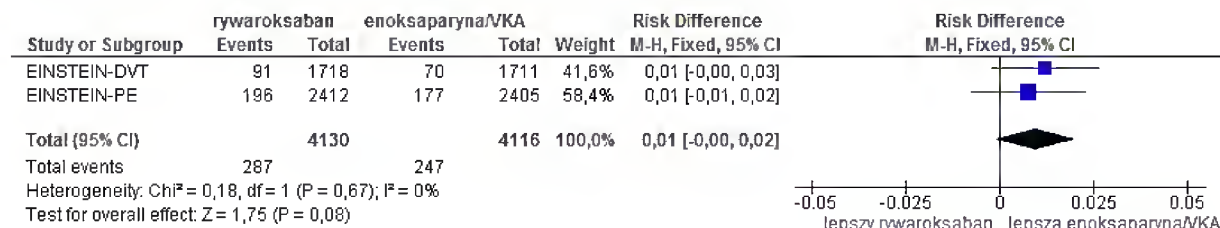
Ryc. 89. Zapalenie nosogardła. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



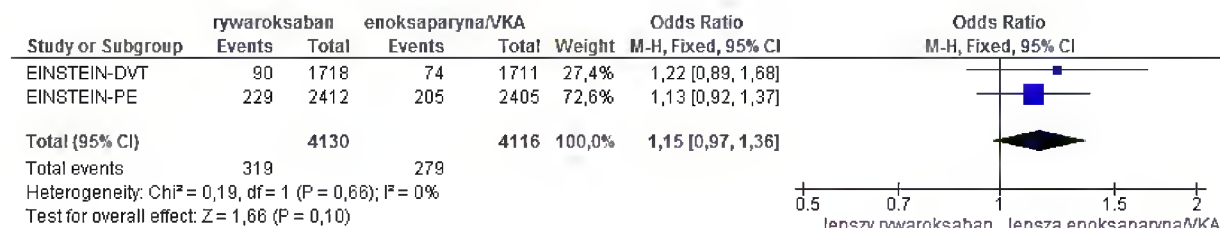
Ryc. 90. Ból głowy. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



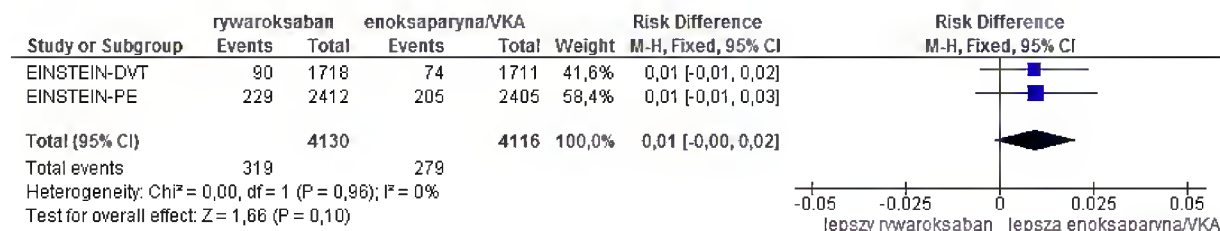
Ryc. 91. Ból głowy. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 92. Krwawienie z nosa. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 93. Krwawienie z nosa. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 90. Analiza bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.

Badanie	rywaroksaban n/N	enoksaparyna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Zdarzenia niepożądane ogółem							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	1078/1718 (62,7%)	1080/1711 (63,1%)	0,98 (0,86; 1,13)	0,8208	-0,37 (-3,61; 2,86)	0,8208	267,67 NNH (27,73 NNH; 34,97 NNT)
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	1941/2412 (80,5%)	1903/2405 (79,1%)	1,09 (0,94; 1,25)	0,2448	1,35 (-0,92; 3,61)	0,2447	74,30 NNT (108,51 NNH; 27,68 NNT)
Wynik metaanalizy			1,03 (0,94; 1,14)	0,51	1 (-1; 3)	0,51	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	85/1718 (4,9%)	81/1711 (4,7%)	1,05 (0,77; 1,43)	0,7708	0,21 (-1,22; 1,65)	0,7708	468,30 NNT (81,75 NNH; 60,60 NNT)
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	123/2412 (5,1%)	99/2405 (4,1%)	1,25 (0,95; 1,64)	0,1044	0,98 (-0,20; 2,17)	0,1036	101,72 NNT (498,34 NNH; 46,15 NNT)
Wynik metaanalizy			1,16 (0,95; 1,42)	0,16	1 (-0; 2)	0,15	-
Zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u ≥5% pacjentów							
EINSTEIN-DVT*	241/1718 (14,0%)	212/1711 (12,4%)	1,15 (0,95; 1,41)	0,1570	1,64 (-0,63; 3,90)	0,1566	61,07 NNT (159,16 NNH; 25,62 NNT)
EINSTEIN-PE*	1053/2412 (43,7%)	1065/2405 (44,3%)	0,97 (0,87; 1,09)	0,6616	-0,63 (-3,43; 2,18)	0,6616	159,74 NNH (29,16 NNH; 45,93 NNT)
Wynik metaanalizy			1,04 (0,89; 1,22)	0,64	0 (-2; 2)	0,74	-
Zapalenie nosogardła							
EINSTEIN-DVT*	100/1718 (5,8%)	91/1711 (5,3%)	1,10 (0,82; 1,47)	0,5216	0,50 (-1,03; 2,04)	0,5214	199,13 NNT (96,82 NNH; 49,09 NNT)
EINSTEIN-PE*	188/2412 (7,8%)	195/2405 (8,1%)	0,96 (0,78; 1,18)	0,6874	-0,31 (-1,84; 1,21)	0,6874	318,73 NNH (54,30 NNH; 82,36 NNT)
Wynik metaanalizy			1,00 (0,85; 1,19)	0,96	0 (-1; 1)	0,96	-

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Badanie	rywaroksaban n/N	enoksaparyna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Ból kończyn							
EINSTEIN-PE*	172/2412 (7,1%)	162/2405 (6,7%)	1,06 (0,85; 1,33)	0,5895	0,40 (-1,04; 1,83)	0,5894	253,14 NNT (96,19 NNH; 54,65 NNT)
Ból głowy							
EINSTEIN-DVT*	91/1718 (5,3%)	70/1711 (4,1%)	1,31 (0,95; 1,80)	0,0960	1,21 (-0,21; 2,62)	0,0949	82,94 NNT (477,38 NNH; 38,16 NNT)
EINSTEIN-PE*	196/2412 (8,1%)	177/2405 (7,4%)	1,11 (0,90; 1,38)	0,3199	0,77 (-0,74; 2,28)	0,3196	130,49 NNT (134,59 NNH; 43,94 NNT)
Wynik metaanalizy			1,17 (0,98; 1,40)	0,08	1 (-0; 2)	0,08	-
Krwawienie z nosa							
EINSTEIN-DVT*	90/1718 (5,2%)	74/1711 (4,3%)	1,22 (0,89; 1,68)	0,2107	0,91 (-0,51; 2,34)	0,2098	109,45 NNT (194,45 NNH; 42,70 NNT)
EINSTEIN-PE*	229/2412 (9,5%)	205/2405 (8,5%)	1,13 (0,92; 1,37)	0,2398	0,97 (-0,65; 2,59)	0,2395	103,06 NNT (154,67 NNH; 38,65 NNT)
Wynik metaanalizy			1,15 (0,97; 1,36)	0,10	1 (-0; 2)	0,10	-

* wyniki z clinicaltrials.gov.

7.3.7 Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oceniano wyłącznie w badaniu EINSTEIN-PE (pacjenci z ZP). Analiza prowadzona była w całkowitym okresie badania oraz w ciągu 30 dni po zakończeniu całkowitego okresu badania. Wyniki z badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy rywaroksabanem a enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych (por. Tab. 91):

- ostre zdarzenia wieńcowe,
- zdarzenia mózgowo-naczyniowe,
- zatorowość systemowa.

Tab. 91. Analiza bezpieczeństwa. Zdarzenia sercowo-naczyniowe. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.

Badanie	rywaroksaban n/N	enoksaparyna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Ostre zdarzenia wieńcowe							
EINSTEIN-PE (Büller 2012 supl.)	15/2412 (0,6%)	21/2405 (0,9%)	0,71 (0,37; 1,38)	0,3136	-0,25 (-0,74; 0,24)	0,3114	397,95 NNH (135,54 NNH; 425,14 NNT)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe							
EINSTEIN-PE (Büller 2012 supl.)	12/2412 (0,5%)	13/2405 (0,5%)	0,92 (0,42; 2,02)	0,8354	-0,04 (-0,45; 0,36)	0,8354	2324,06 NNH (222,77 NNH; 275,61 NNT)
Zatorowość obwodowa							
EINSTEIN-PE (Büller 2012 supl.)	5/2412 (0,2%)	3/2405 (0,1%)	1,66 (0,40; 6,97)	0,4864	0,08 (-0,15; 0,31)	0,4815	1211,29 NNT (678,75 NNH; 320,06 NNT)
30 dni po zakończeniu całkowitego okresu badania							
Ostre zdarzenia wieńcowe							
EINSTEIN-PE (Büller 2012 supl.)	3/2412 (0,1%)	2/2405 (0,1%)	1,50 (0,25; 8,96)	0,6591	0,04 (-0,14; 0,22)	0,6568	2426,12 NNT (711,24 NNH; 448,36 NNT)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe							
EINSTEIN-PE (Büller 2012 supl.)	2/2412 (0,1%)	1/2405 (0,0%)	2,00 (0,18; 22,02)	0,5729	0,04 (-0,10; 0,18)	0,5651	2419,04 NNT (1005,06 NNH; 548,93 NNT)
Zatorowość obwodowa							
EINSTEIN-PE (Büller 2012 supl.)	1/2412 (0,0%)	0/2405 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,50)	0,5021	0,04 (-0,07; 0,16)	0,4795	2412,00 NNT (1361,17 NNH; 639,45 NNT)

7.3.8 Przerwanie leczenia

Częstość występowania przerwania leczenia oceniano w badaniu EINSTEIN-DVT (pacjenci z ZZG) i EINSTEIN-PE (pacjenci z ZP) w całkowitym okresie badania. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń w grupie rywaroksabanu w porównaniu z grupą enoksaparyny/VKA dla następujących punktów końcowych:

- przerwanie leczenia ogółem (badanie EINSTEIN-DVT):
 - $OR=0,77$, 95% $CI=(0,63; 0,94)$, $p=0,0114$;
 - $RD=-2,88$ p.p., 95% $CI=(-5,11; -0,65)$, $p=0,0112$;
- przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody:
 - badanie EINSTEIN-DVT:
 - $OR=0,49$, 95% $CI=(0,32; 0,75)$, $p=0,0009$;
 - $RD=-1,94$ p.p., 95% $CI=(-3,06; -0,81)$, $p=0,0007$;
 - badanie EINSTEIN-PE:
 - $OR=0,55$, 95% $CI=(0,40; 0,74)$, $p=0,0001$;
 - $RD=-2,16$ p.p., 95% $CI=(-3,24; -1,08)$, $p=0,0001$.

Wyniki pozostałych porównań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych (por. Tab. 92):

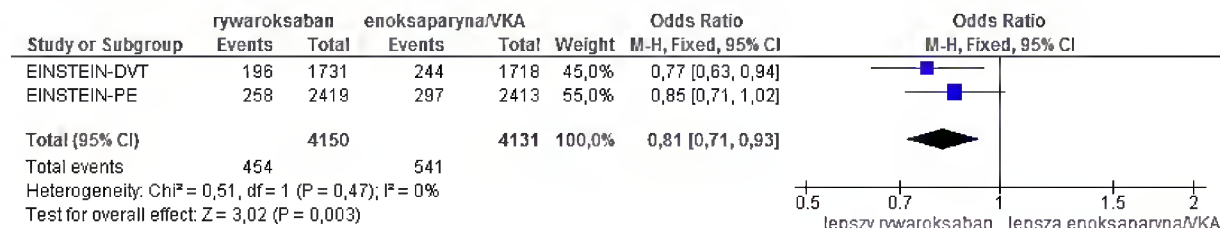
- przerwanie leczenia ogółem (EINSTEIN-PE);
- przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji;

Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Wyniki metaanaliz wskazują na znamienne statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń w grupie rywaroksabanu w porównaniu z grupą enoksaparyny/VKA dla następujących punktów końcowych:

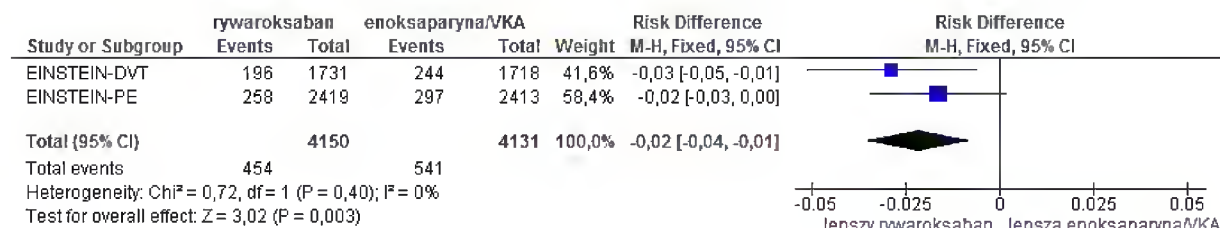
- przerwanie leczenia ogółem (por. Ryc. 94 i Ryc. 95):
 - $OR_{FE}=0,81$, 95% $CI=(0,71; 0,94)$, $p=0,003$;
 - $RD_{FE}=-2$ p.p., 95% $CI=(-4; -1)$, $p=0,003$;
- przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody (por. Ryc. 96 i Ryc. 97):
 - $OR_{FE}=0,53$, 95% $CI=(0,41; 0,67)$, $p<0,00001$;
 - $RD_{FE}=-2$ p.p., 95% $CI=(-3; -1)$, $p<0,00001$.

Wyniki pozostałych metaanaliz wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania przerwania leczenia z powodu utraty z obserwacji – por. Ryc. 98 i Ryc. 99.

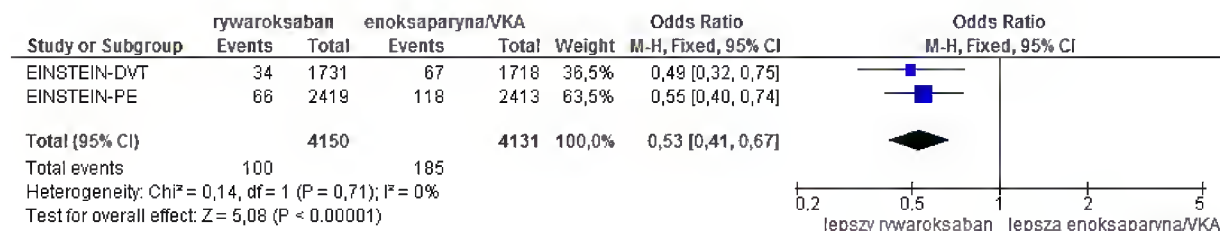
Ryc. 94. Przerwanie leczenia ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: ilorz szans.



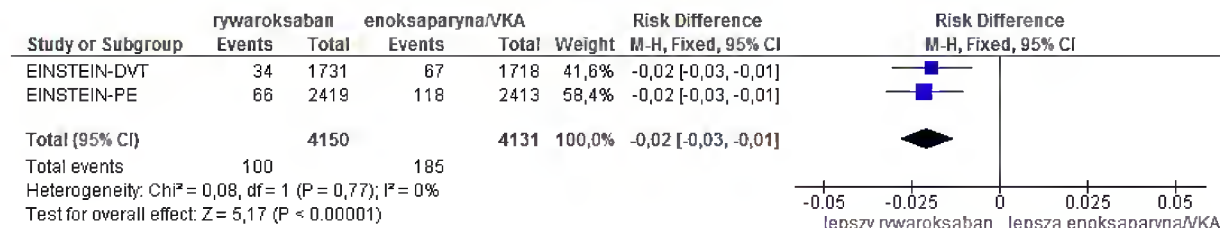
Ryc. 95. Przerwanie leczenia ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



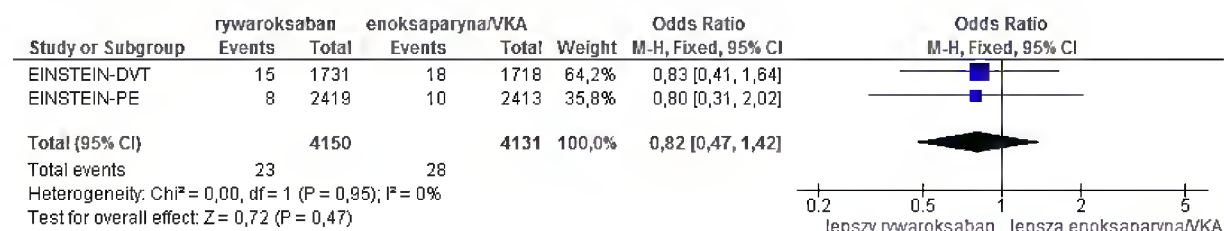
Ryc. 96. Przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: ilorz szans.



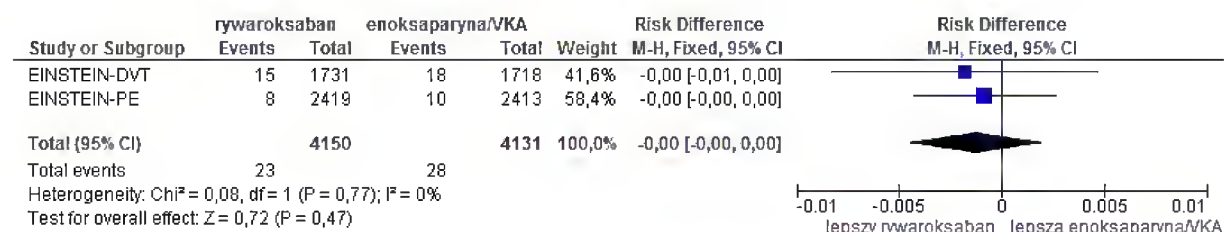
Ryc. 97. Przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 98. Przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 99. Przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 92. Analiza bezpieczeństwa. Przerwanie leczenia. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.

Badanie	rywaroksaban n/N	enoksapa- ryna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
Przerwanie leczenia ogółem							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	196/1731 (11,3%)	244/1718 (14,2%)	0,77 (0,63; 0,94)	0,0114	-2,88 (-5,11; -0,65)	0,0112	34,73 NNH (19,59; 152,89) NNH
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	258/2419 (10,7%)	297/2413 (12,3%)	0,85 (0,71; 1,02)	0,0736	-1,64 (-3,44; 0,15)	0,0733	60,87 NNH (29,07 NNH; 645,70 NNT)
Wynik metaanalizy			0,81 (0,71; 0,93)	0,003	-2 (-4; -1)	0,003	-
Przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	34/1731 (2,0%)	67/1718 (3,9%)	0,49 (0,32; 0,75)	0,0009	-1,94 (-3,06; -0,81)	0,0007	51,66 NNH (32,67; 123,33) NNH
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	66/2419 (2,7%)	118/2413 (4,9%)	0,55 (0,40; 0,74)	0,0001	-2,16 (-3,24; -1,08)	0,0001	46,26 NNH (30,87; 92,26) NNH
Wynik metaanalizy			0,53 (0,41; 0,67)	<0,00001	-2 (-3; -1)	<0,00001	-
Przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	15/1731 (0,9%)	18/1718 (1,0%)	0,83 (0,41; 1,64)	0,5853	-0,18 (-0,83; 0,47)	0,5848	551,94 NNH (120,31 NNH; 213,31 NNT)
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	8/2419 (0,3%)	10/2413 (0,4%)	0,80 (0,31; 2,02)	0,6337	-0,08 (-0,43; 0,26)	0,6330	1194,65 NNH (234,03 NNH; 384,79 NNT)
Wynik metaanalizy			0,82 (0,47; 1,42)	0,47	-0 (-0; 0)	0,47	-

7.3.9 Korzyści kliniczne netto obejmujące nawrót ŻChZZ oraz poważne krwawienie

Częstość występowania korzyści klinicznych netto, definiowanych jako nawrót ŻChZZ oraz poważne krwawienie, oceniano w badaniu EINSTEIN-DVT (pacjenci z ŻŻG) i EINSTEIN-PE (pacjenci z ŻP) w całkowitym okresie badania. Wyniki z badania EINSTEIN-DVT wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń (a zatem większe korzyści kliniczne) w grupie rywaroksabanu w porównaniu z grupą enoksaparyny/VKA:

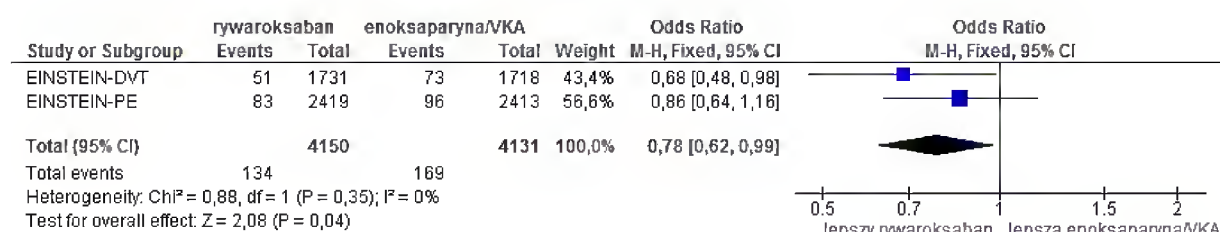
- OR=0,68, 95% CI=(0,48; 0,98), p=0,0410;
- RD=-1,30 p.p., 95% CI=(-2,55; -0,06), p=0,0399.

Wyniki z badania EINSTEIN-PE wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy rywaroksabanem a enoksaparyną/VKA w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 93).

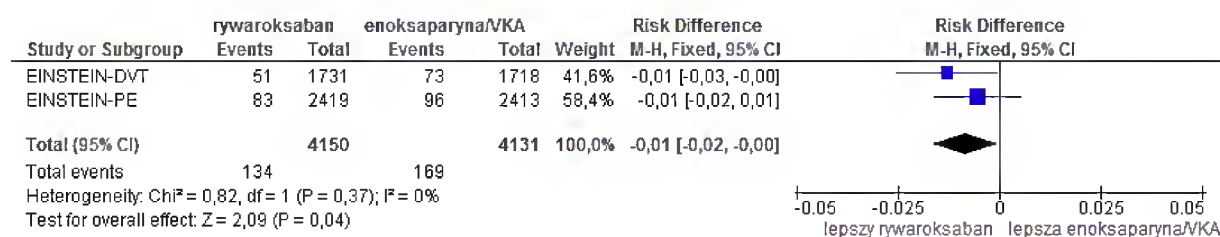
Przeprowadzono metaanalizę wyników, do której włączono wyniki z badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Wyniki metaanaliz wskazują na znamienne statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń (a zatem większe korzyści kliniczne) w grupie rywaroksabanu w porównaniu z enoksaparyną/VKA (por. Ryc. 100 i Ryc. 101):

- $OR_{FE}=0,78$, 95% CI=(0,62; 0,99), p=0,04;
- $RD_{FE}=-1$ p.p., 95% CI=(-2; -0), p=0,04.

Ryc. 100. Korzyści kliniczne netto obejmujące nawrót ŻChZZ oraz poważne krwawienie. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 101. Korzyści kliniczne netto obejmujące nawrót ŻChZZ oraz poważne krwawienie. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 93. Analiza bezpieczeństwa. Korzyści kliniczne netto obejmujące ŻChZZ oraz poważne krwawienie. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.

Badanie	rywaroksaban n/N	enoksaparyna/VKA n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
całkowity okres badania							
EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)	51/1731 (2,9%)	73/1718 (4,2%)	0,68 (0,48; 0,98)	0,0410	-1,30 (-2,55; -0,06)	0,0399	76,75 NNH (39,28; 1663,17) NNH
EINSTEIN-PE (Büller 2012)	83/2419 (3,4%)	96/2413 (4,0%)	0,86 (0,64; 1,16)	0,3143	-0,55 (-1,61; 0,52)	0,3139	182,72 NNH (62,02 NNH; 193,13 NNT)
Wynik metaanalizy			0,78 (0,62; 0,99)	0,04	-1 (-2; -0)	0,04	-

7.4 Porównania pośrednie

7.4.1 Edoksaban vs dabigatran

Porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa edoksabanu i dabigatranu przeprowadzono w oparciu o wyniki z badania Hokusai-VTE, RE-COVER i RE-COVER II. Porównanie prowadzono z wykorzystaniem wspólnego komparatora, tj. warfaryny. Horyzont badania dla edoksabanu był dłuższy niż horyzont badań dla dabigatranu (12 mies. vs 6 mies.). Ponadto, w badaniu dla edoksabanu wyniki dot. bezpieczeństwa raportowane były w całym okresie badania lub w okresie stosowania leczenia, zaś w badaniach dla dabigatranu wyniki raportowano wyłącznie w całym okresie badania. Z tego względu w niniejszej analizie osobno przedstawiono porównania dla punktów końcowych ocenianych:

- w całym okresie badania, zarówno dla edoksabanu, jak i dabigatranu;
- w okresie stosowania leczenia dla edoksabanu i w całym okresie badania dla dabigatranu.

W badaniu Hokusai-VTE rzeczywisty czas stosowania leczenia u większości pacjentów był krótszy niż całkowity horyzont badania – ok. 40,3% pacjentów w grupie edoksabanu i 40,2% pacjentów w grupie warfaryny stosowało leczenie przez 12 mies., jednak średni czas stosowania badanego leku wyniósł ponad 8 mies. – odpowiednio 250,3 (SD=111,8) dni w grupie edoksabanu i 248,4 (SD=112,6) dni w grupie warfaryny. W przypadku badań dla dabigatranu średni czas stosowania badanego leku wyniósł ponad 5 mies.: w badaniu RE-COVER 163,4 (SD=50,3) dni i 163,9 (SD=50,2) dni oraz w badaniu RE-COVER II 164,4 (SD=47,6) dni i 164,0 (SD=48,5) dni, odpowiednio w grupie dabigatranu i warfaryny.

Należy zauważyć, że metodyka zbierania danych w okresie stosowania leczenia i w całym okresie badania różni się. A zatem wydaje się, że mniejszym błędem obarczone jest porównanie pośrednie przeprowadzone w tym samym horyzoncie, tj. w całym okresie badania. Z tego względu wyniki porównań pośrednich uzyskanych na podstawie danych z różnych horyzontów (tj. z okresu stosowania leczenia i z całkowitego okresu badania) interpretowano z ostrożnością.

Definicje poszczególnych punktów końcowych, dla których dostępne były wyniki dla obu porównywanych terapii, były w większości zgodne. W przypadku badań dla dabigatranu:

- nie podano informacji czy poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie obejmuje wyłącznie pierwszy epizod czy nie,
- nie podano informacji czy zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku były związane z zastosowanym leczeniem czy nie.

Niemniej, w niniejszej analizie zdecydowano się na przeprowadzenie porównań pośrednich również dla powyższych punktów końcowych, przy czym otrzymane wyniki interpretowano z ostrożnością.

Wyniki porównania pośredniego edoksabanu z dabigatranem przeprowadzone na podstawie wyników uzyskanych w całkowitym okresie badania dla obu terapii, wskazują na istotnie statystycznie:

- niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do trwałego przerwania stosowania badanego leku w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem:
 - OR=0,59, 95% CI=(0,36; 0,97);
 - RD=-2,48 p.p., 95% CI=(-4,63; -0,33);
- wyższą częstość występowania bólu głowy w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem:
 - OR=1,42, 95% CI=(1,05; 1,93);
 - RD=1,98 p.p., 95% CI=(0,58; 3,38);
- wyższą częstość występowania krwawienia z nosa w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem:
 - OR=1,95, 95% CI=(1,25; 3,05);
 - RD=2,49 p.p., 95% CI=(0,61; 4,37).

Przy interpretacji powyższych wyników należy pamiętać o różnicy w czasie trwania obserwacji badań dla poszczególnych leków (12 mies. vs 6 mies.) oraz o wątpliwościach dot. definicji zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania stosowania badanego leku w badaniach dla dabigatranu. Wyniki porównań pośrednich dla pozostałych punktów końcowych nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 94).

Wyniki porównania pośredniego edoksabanu z dabigatranem przeprowadzone w okresie stosowania leczenia dla interwencji oraz w całkowitym okresie badania dla komparatora, wskazują na istotnie statystycznie:

- wyższą częstość występowania pierwszego poważnego lub klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem:
 - wszyscy pacjenci (wyłącznie w zakresie miary względnej):
 - OR=1,33, 95% CI=(1,01; 1,74);
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg:
 - OR=1,43, 95% CI=(1,08; 1,89);
 - RD=1,87 p.p., 95% CI=(0,17; 3,57);
- niższą częstość występowania poważnego krwawienia zakończonego zgonem ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej):
 - RD=-0,19 p.p., 95% CI=(-0,36; -0,03);

- wyższą częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem (wyłącznie w zakresie miary względnej):
 - OR=1,21, 95% CI=(1,02; 1,44).

Wyniki porównań pośrednich dla pozostałych punktów końcowych nie uzyskały znaczenia statystycznego (por. Tab. 95).

Na podstawie powyższych wyników można sądzić, że profil bezpieczeństwa edoksabanu i dabigatranu jest podobny.

Tab. 94. Analiza bezpieczeństwa. Porównania pośrednie – edoksaban (całkowity okres badania) vs dabigatran.

Punkt końcowy	OR, 95% CI			RD, 95% CI (w p.p.)		
	edoksaban vs warfaryna	dabigatran vs warfaryna	edoksaban vs dabigatran	edoksaban vs warfaryna	dabigatran vs warfaryna	edoksaban vs dabigatran
Całkowity okres badania (edoksaban) vs całkowity okres badania (dabigatran)						
Zgon z dowolnej przyczyny	1,05 (0,82; 1,35)	1,00 (0,66; 1,51)	1,05 (0,65; 1,70)	0,15 (-0,60; 0,90)	0 (-1; 1)	0,15 (-1,10; 1,40)
Zgon związany z ŻChZZ	1,00 (0,58; 1,73)	1,31 (0,06; 27,00)	0,76 (0,03; 17,00)	0,00 (-0,34; 0,34)	0 (-0; 0)	0,00 (-0,34; 0,34)
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem	0,92 (0,80; 1,04)	1,07 (0,90; 1,26)	0,86 (0,69; 1,06)	-0,98 (-2,42; 0,46)	1 (-1; 3)	-1,98 (-4,44; 0,48)
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku	0,80 (0,53; 1,21)	1,36 (1,02; 1,82)	0,59 (0,36; 0,97)	-0,24 (-0,70; 0,21)	2,24 (0,14; 4,34)	-2,48 (-4,63; -0,33)
Zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u ≥5% pacjentów	0,77 (0,70; 0,86)	0,85 (0,64; 1,12)	0,91 (0,67; 1,22)	-4,37 (-6,16; -2,59)	-2 (-5; 2)	-2,37 (-6,30; 1,56)
Zapalenie nosogardła	1,03 (0,86; 1,23)	0,92 (0,62; 1,36)	1,12 (0,73; 1,72)	0,15 (-0,89; 1,20)	-0,34 (-1,88; 1,20)	0,49 (-1,37; 2,35)
Ból kończyn	1,08 (0,90; 1,31)	0,99 (0,78; 1,26)	1,09 (0,80; 1,48)	0,42 (-0,57; 1,40)	-0 (-1; 1)	0,42 (-0,98; 1,82)
Ból głowy	1,21 (1,00; 1,46)	0,85 (0,67; 1,08)	1,42 (1,05; 1,93)	0,98 (-0,01; 1,96)	-1 (-2; 0)	1,98 (0,58; 3,38)
Krwawienie z nosa	0,84 (0,69; 1,01)	0,43 (0,29; 0,65)	1,95 (1,25; 3,05)	-0,92 (-1,90; 0,07)	-3,41 (-5,01; -1,81)	2,49 (0,61; 4,37)
Ostre zdarzenia wieńcowe	1,54 (0,77; 3,11)	1,80 (0,60; 5,39)	0,86 (0,23; 3,14)	0,17 (-0,10; 0,44)	0 (-0; 0)	0,17 (-0,10; 0,44)
Przerwanie leczenia ogółem	1,09 (0,88; 1,35)	1,07 (0,88; 1,30)	1,02 (0,76; 1,36)	0,34 (-0,52; 1,21)	1 (-1; 2)	-0,66 (-2,39; 1,07)
Przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody	1,06 (0,66; 1,70)	0,84 (0,58; 1,22)	1,26 (0,69; 2,30)	0,05 (-0,35; 0,45)	-0, (-1; 0)	0,05 (-0,59; 0,69)
Przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji	1,75 (0,51; 5,99)	1,59 (0,87; 2,93)	1,10 (0,28; 4,35)	0,07 (-0,08; 0,23)	0 (-0; 1)	0,07 (-0,45; 0,59)

Tab. 95. Analiza bezpieczeństwa. Porównania pośrednie – edoksaban (okres stosowania leczenia) vs dabigatran.

Punkt końcowy	OR, 95% CI			RD, 95% CI (w p.p.)		
	edoksaban vs warfaryna	dabigatran vs warfaryna	edoksaban vs dabigatran	edoksaban vs warfaryna	dabigatran vs warfaryna	edoksaban vs dabigatran
Okres stosowania leczenia (edoksaban) vs całkowity okres badania (dabigatran)						
Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie – wszyscy pacjenci	0,81 (0,70; 0,94)	0,61 (0,49; 0,77)	1,33 (1,01; 1,74)	-1,79 (-3,04; -0,53)	-3 (-4; -2)	1,21 (-0,39; 2,81)
Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie – pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg	0,59 (0,41; 0,83)		0,97 (0,64; 1,47)	-4,88 (-8,01; -1,76)		-1,88 (-5,16; 1,40)
Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie – pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg	0,87 (0,74; 1,03)		1,43 (1,08; 1,89)	-1,13 (-2,50; 0,24)		1,87 (0,17; 3,57)
Poważne krwawienie ogółem – wszyscy pacjenci	0,85 (0,59; 1,21)	0,76 (0,49; 1,18)	1,12 (0,63; 1,97)	-0,24 (-0,76; 0,28)	-0 (-1; 0)	-0,24 (-0,96; 0,48)
Poważne krwawienie ogółem – pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg	0,48 (0,23; 1,00)		0,63 (0,27; 1,49)	-1,56 (-3,10; -0,02)		-1,56 (-3,18; 0,06)
Poważne krwawienie ogółem – pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg	1,03 (0,68; 1,56)		1,36 (0,74; 2,48)	0,04 (-0,50; 0,58)		0,04 (-0,70; 0,78)
Poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem	0,20 (0,04; 0,91)	0,60 (0,08; 4,55)	0,33 (0,03; 4,29)	-0,19 (-0,36; -0,03)	-0 (-0; 0)	-0,19 (-0,36; -0,03)
Jakiegokolwiek krwawienie	0,81 (0,73; 0,89)	0,67 (0,58; 0,77)	1,21 (1,02; 1,44)	-3,88 (-5,72; -2,05)	-6 (-8; -4)	2,12 (-0,59; 4,83)
Zdarzenia niepożądane ogółem	0,89 (0,81; 0,97)	0,87 (0,78; 0,98)	1,02 (0,88; 1,18)	-2,53 (-4,51; -0,55)	-3 (-6; -0)	0,47 (-3,12; 4,06)

7.4.2 Edoksaban vs rywaroksaban

Porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa edoksabanu i rywaroksabanu przeprowadzono w oparciu o wyniki z badania Hokusai-VTE, EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Porównanie prowadzono z wykorzystaniem wspólnego komparatora, tj. antagonisty witaminy K (por. rozdz. 6.4.2). Horyzont badań był jednakowy dla obu porównywanych terapii i wynosił 12 mies. W przypadku badania dla edoksabanu wyniki dot. bezpieczeństwa raportowane były w całkowitym okresie badania lub w okresie stosowania leczenia, natomiast w badaniach dla rywaroksabanu wyniki raportowane były w całkowitym okresie badania. Ponadto, w przypadku punktów końcowych dot. zdarzeń sercowo-naczyniowych (zarówno w badaniach dla interwencji, jak i komparatora) wyniki przedstawiono dodatkowo z okresu 30 dni po zakończeniu całkowitego okresu badania.

W niniejszej analizie, podobnie jak dla porównania edoksaban vs dabigatran (por. rozdz. 7.4.1), osobno przedstawiono porównania dla punktów końcowych ocenianych:

- w całkowitym okresie badania, zarówno dla edoksabanu, jak i rywaroksabanu;
- w okresie stosowania leczenia dla edoksabanu i w całkowitym okresie badania dla rywaroksabanu,
- w ciągu 30 dni po zakończeniu całkowitego okresu badania, zarówno dla edoksabanu, jak i rywaroksabanu.

Jak wspomniano wcześniej, por. rozdz. 6.4.1, w przypadku rywaroksabanu dostępne badania prowadzone były osobno w populacji pacjentów z ZŻG (EINSTEIN-DVT) i pacjentów z ZP (EINSTEIN-PE). Wszystkie wyniki dot. bezpieczeństwa edoksabanu przedstawione zostały dla populacji łączonej (ZŻG i ZP) – z tego względu porównania pośrednie przeprowadzono z wykorzystaniem wyników metaanaliz badań dla rywaroksabanu (tj. wyników dla populacji łączonej).

Jak wspomniano uprzednio (por. rozdz. 6.4.2), ze względu na brak wyników dla subpopulacji pacjentów stosujących rywaroksaban w profilaktyce wtórnej ZP, w niniejszej analizie wykorzystano wyniki łączone dot. leczenia i profilaktyki ZP pochodzące z badania EINSTEIN-PE.

W przypadku niektórych punktów końcowych wyniki dla rywaroksabanu dostępne były wyłącznie w badaniu EINSTEIN-PE. W związku z powyższym w niniejszej analizie przeprowadzono dodatkowe porównania pośrednie dla tych punktów końcowych, przy czym ich wyniki interpretowano z ostrożnością mając na uwadze znaczącą różnicę w populacji włączonych pacjentów (populacja łączona vs pacjenci z ZP).

Definicje poszczególnych punktów końcowych, dla których dostępne były wyniki dla obu porównywanych terapii, były w większości zgodne. W przypadku badań dla rywaroksabanu:

- w przypadku zgonu związanego z chorobą zakaźną dodatkowo uwzględniono pacjentów, u których wystąpił epizod posocznicy,

- nie podano informacji czy zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku były związane z zastosowanym leczeniem czy nie.

Niemniej, w niniejszej analizie zdecydowano się na przeprowadzenie porównań pośrednich również dla powyższych punktów końcowych, przy czym otrzymane wyniki interpretowano z ostrożnością.

Wyniki porównania pośredniego edoksabanu (populacja łączona) z rywaroksabanem (populacja łączona) przeprowadzone na podstawie wyników uzyskanych w całkowitym okresie badania dla obu terapii, wskazują na istotnie statystycznie:

- niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem:
 - OR=0,86, 95% CI=(0,76; 0,99);
 - RD=-3,53 p.p., 95% CI=(-6,34; -0,72);
- wyższą częstość występowania przerwania leczenia ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem:
 - OR=1,35, 95% CI=(1,04; 1,73);
 - RD=2,34 p.p., 95% CI=(0,61; 4,07);
- wyższą częstość występowania przerwania leczenia z powodu wycofania zgody w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem:
 - OR=2,00, 95% CI=(1,17; 3,41);
 - RD=2,05 p.p., 95% CI=(0,97; 3,13).

Wyniki porównania pośredniego edoksabanu (populacja łączona) z rywaroksabanem (populacja łączona) przeprowadzone w okresie stosowania leczenia dla interwencji oraz w całkowitym okresie badania dla komparatora, wskazują na istotnie statystycznie:

- niższą częstość występowania pierwszego poważnego lub klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia:
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg:
 - OR=0,63, 95% CI=(0,43; 0,93);
 - RD=-3,88 p.p., 95% CI=(-7,35; -0,41);
- wyższą częstość występowania poważnego krwawienia ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem:
 - wszyscy pacjenci (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej):
 - RD=0,76 p.p., 95% CI=(0,04; 1,48);
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg:
 - OR=1,87, 95% CI=(1,06; 3,31);
 - RD=1,04 p.p., 95% CI=(0,30; 1,78);
- niższą częstość występowania poważnego krwawienia zakończonego zgonem ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej):

- RD=-0,19 p.p., 95% CI=(-0,36; -0,03);
- niższą częstość występowania klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej):
 - RD=-1,69 p.p., 95% CI=(-3,24; -0,14);
- niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do trwałego przerwania stosowania badanego leku w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej):
 - RD=-1,24 p.p., 95% CI=(-2,34; -0,14);
- niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, innych niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem:
 - OR=0,74, 95% CI=(0,61; 0,89);
 - RD=-4,37 p.p., 95% CI=(-7,05; -1,69);
- niższą częstość występowania krwawień w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem:
 - OR=0,73, 95% CI=(0,57; 0,94);
 - RD=-1,92 p.p., 95% CI=(-3,32; -0,52).

Wyniki porównań pośrednich dla edoksabanu (populacja łączona) vs rywaroksabanu (populacja łączona) dla pozostałych punktów końcowych nie uzyskały znaczenia statystycznego (por. Tab. 96).

Wyniki porównania pośredniego edoksabanu (populacja łączona) z rywaroksabanem (pacjenci z ZP) nie wykazała znaczących statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami dla analizowanych punktów końcowych – por. Tab. 97.

Na podstawie powyższych wyników można sądzić, że profil bezpieczeństwa edoksabanu i rywaroksabanu jest podobny.

Tab. 96. Analiza bezpieczeństwa. Porównania pośrednie – edoksaban (populacja łączona) vs rywaroksaban (populacja łączona).

Punkt końcowy	OR, 95% CI			RD, 95% CI (w p.p.)		
	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA	edoksaban vs rywaroksaban	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA	edoksaban vs rywaroksaban
Całkowity okres badania (edoksaban) vs całkowity okres badania (rywaroksaban)						
Zgon z dowolnej przyczyny	1,05 (0,82; 1,35)	0,95 (0,64; 1,43)	1,11 (0,69; 1,77)	0,15 (-0,60; 0,90)	-0 (-1; 1)	0,15 (-1,10; 1,40)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	1,25 (0,59; 2,68)	1,00 (0,41; 2,40)	1,25 (0,39; 4,00)	0,07 (-0,17; 0,32)	-0 (-0; 0)	0,07 (-0,18; 0,32)
Zgon związany z nowotworem	0,86 (0,59; 1,26)	1,04 (0,69; 1,59)	0,83 (0,47; 1,45)	-0,19 (-0,68; 0,30)	0 (-0; 0)	-0,19 (-0,68; 0,30)
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem	0,92 (0,80; 1,04)	0,94 (0,78; 1,12)	0,98 (0,78; 1,22)	-0,98 (-2,42; 0,46)	-1 (-2; 1)	0,02 (-2,06; 2,10)
Zdarzenia niepożądane ogółem	0,89 (0,81; 0,97)	1,03 (0,94; 1,14)	0,86 (0,76; 0,99)	-2,53 (-4,51; -0,55)	1 (-1; 3)	-3,53 (-6,34; -0,72)
Przerwanie leczenia ogółem	1,09 (0,88; 1,35)	0,81 (0,71; 0,93)	1,35 (1,04; 1,73)	0,34 (-0,52; 1,21)	-2 (-4; -1)	2,34 (0,61; 4,07)
Przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody	1,06 (0,66; 1,70)	0,53 (0,41; 0,67)	2,00 (1,17; 3,41)	0,05 (-0,35; 0,45)	-2 (-3; -1)	2,05 (0,97; 3,13)
Przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji	1,75 (0,51; 5,99)	0,82 (0,47; 1,42)	2,13 (0,55; 8,23)	0,07 (-0,08; 0,23)	-0 (-0; 0)	0,07 (-0,09; 0,23)
Korzyści kliniczne netto obejmujące ŻChZZ oraz poważne krwawienie	0,83 (0,65; 1,06)	0,78 (0,62; 0,99)	1,06 (0,76; 1,49)	-0,58 (-1,34; 0,18)	-1 (-2; -0)	0,42 (-0,84; 1,68)

Punkt końcowy	OR, 95% CI			RD, 95% CI (w p.p.)		
	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA	edoksaban vs rywaroksaban	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA	edoksaban vs rywaroksaban
Okres stosowania leczenia (edoksaban) vs całkowity okres badania (rywaroksaban)						
Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie – wszyscy pacjenci	0,81 (0,70; 0,94)	0,93 (0,81; 1,08)	0,87 (0,71; 1,07)	-1,79 (-3,04; -0,53)	-1 (-2; 1)	-0,79 (-2,75; 1,17)
Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie – pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg	0,59 (0,41; 0,83)		0,63 (0,43; 0,93)	-4,88 (-8,01; -1,76)		-3,88 (-7,35; -0,41)
Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie – pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg	0,87 (0,74; 1,03)		0,94 (0,75; 1,16)	-1,13 (-2,50; 0,24)		-0,13 (-2,16; 1,90)
Poważne krwawienie ogółem – wszyscy pacjenci	0,85 (0,59; 1,21)	0,55 (0,37; 0,81)	1,55 (0,91; 2,63)	-0,24 (-0,76; 0,28)	-1 (-1; 0)	0,76 (0,04; 1,48)
Poważne krwawienie ogółem – pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg	0,48 (0,23; 1,00)		0,87 (0,38; 2,01)	-1,56 (-3,10; -0,02)		-0,56 (-2,18; 1,06)
Poważne krwawienie ogółem – pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg	1,03 (0,68; 1,56)		1,87 (1,06; 3,31)	0,04 (-0,50; 0,58)		1,04 (0,30; 1,78)
Poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem	0,20 (0,04; 0,91)	0,37 (0,10; 1,41)	0,54 (0,07; 4,19)	-0,19 (-0,36; -0,03)	-0 (-0; 0)	-0,19 (-0,36; -0,03)
Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie	0,80 (0,68; 0,93)	1,00 (0,85; 1,16)	0,80 (0,64; 1,00)	-1,69 (-2,87; -0,51)	-0 (-1; 1)	-1,69 (-3,24; -0,14)
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku	0,80 (0,53; 1,21)	1,16 (0,95; 1,42)	0,69 (0,44; 1,09)	-0,24 (-0,70; 0,21)	1 (-0; 2)	-1,24 (-2,34; -0,14)
Zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u ≥5% pacjentów	0,77 (0,70; 0,86)	1,04 (0,89; 1,22)	0,74 (0,61; 0,89)	-4,37 (-6,16; -2,59)	0 (-2; 2)	-4,37 (-7,05; -1,69)

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Punkt końcowy	OR, 95% CI			RD, 95% CI (w p.p.)		
	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA	edoksaban vs rywaroksaban	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA	edoksaban vs rywaroksaban
Zapalenie nosogardła	1,03 (0,86; 1,23)	1,00 (0,85; 1,19)	1,03 (0,81; 1,32)	0,15 (-0,89; 1,20)	0 (-1; 1)	0,15 (-1,30; 1,60)
Ból głowy	1,21 (1,00; 1,46)	1,17 (0,98; 1,40)	1,03 (0,80; 1,34)	0,98 (-0,01; 1,96)	1 (-0; 2)	-0,02 (-1,42; 1,38)
Krwawienie z nosa	0,84 (0,69; 1,01)	1,15 (0,97; 1,36)	0,73 (0,57; 0,94)	-0,92 (-1,90; 0,07)	1 (-0; 2)	-1,92 (-3,32; -0,52)

Tab. 97. Analiza bezpieczeństwa. Porównania pośrednie – edoksaban (populacja łączona) vs rywaroksaban (pacjenci z ZP).

Punkt końcowy	OR, 95% CI			RD, 95% CI (w p.p.)		
	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA	edoksaban vs rywaroksaban	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA	edoksaban vs rywaroksaban
Całkowity okres badania (edoksaban) vs całkowity okres badania (rywaroksaban)						
Zgon związany z chorobą zakaźną	1,92 (0,96; 3,87)	1,66 (0,60; 4,59)	1,16 (0,34; 3,97)	0,27 (-0,01; 0,55)	0,17 (-0,16; 0,49)	0,10 (-0,33; 0,53)
Ból kończyn	1,08 (0,90; 1,31)	1,06 (0,85; 1,33)	1,02 (0,76; 1,36)	0,42 (-0,57; 1,40)	0,40 (-1,04; 1,83)	0,02 (-1,72; 1,76)
Ostre zdarzenia wieńcowe	1,54 (0,77; 3,11)	0,71 (0,37; 1,38)	2,17 (0,83; 5,66)	0,17 (-0,10; 0,44)	-0,25 (-0,74; 0,24)	0,42 (-0,14; 0,98)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	1,00 (0,58; 1,73)	0,92 (0,42; 2,02)	1,09 (0,42; 2,83)	0,00 (-0,34; 0,34)	-0,04 (-0,45; 0,36)	0,04 (-0,49; 0,57)
Zatorowość obwodowa	9,02 (0,49; 167,55)	1,66 (0,40; 6,97)	5,43 (0,21; 139,93)	0,10 (-0,01; 0,20)	0,08 (-0,15; 0,31)	0,02 (-0,23; 0,27)
Okres stosowania leczenia (edoksaban) vs całkowity okres badania (rywaroksaban)						
Poważne krwawienie wewnętrzne zakończone zgonem	0,08 (0,00; 1,37)	1,00 (0,14; 7,08)	*	-0,15 (-0,27; -0,02)	0,00 (-0,16; 0,16)	-0,15 (-0,35; 0,05)
Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego zakończone zgonem	0,50 (0,05; 5,52)	-	-	-0,02 (-0,11; 0,06)	0,00 (-0,08; 0,08)	-0,02 (-0,14; 0,10)
Poważne krwawienie zaotrzewnowe zakończone zgonem	0,33 (0,01; 8,19)	0,33 (0,01; 8,16)	1,00 (0,01; 114,67)	-0,02 (-0,09; 0,04)	-0,04 (-0,16; 0,07)	0,02 (-0,11; 0,15)
Inne poważne krwawienie zakończone zgonem	1,00 (0,06; 16,01)	-	-	0,00 (-0,07; 0,07)	0,00 (-0,08; 0,08)	0,00 (-0,11; 0,11)
Poważne krwawienie do narządów krytycznych, niezakończone zgonem ogółem	0,52 (0,27; 1,02)	0,27 (0,12; 0,61)	1,93 (0,67; 5,50)	-0,29 (-0,58; 0,00)	-0,79 (-1,26; -0,33)	0,50 (-0,05; 1,05)
Poważne krwawienie wewnętrzne niezakończone zgonem	0,42 (0,15; 1,18)	0,10 (0,01; 0,78)	4,20 (0,38; 46,77)	-0,17 (-0,37; 0,03)	-0,37 (-0,64; -0,10)	0,20 (-0,14; 0,54)
Poważne krwawienie zaotrzewnowe niezakończone zgonem	0,14 (0,01; 2,77)	0,14 (0,02; 1,16)	1,00 (0,03; 32,08)	-0,07 (-0,17; 0,02)	-0,25 (-0,48; -0,02)	0,18 (-0,07; 0,43)
Inne poważne krwawienie niezakończone zgonem	0,80 (0,32; 2,03)	0,55 (0,19; 1,65)	1,45 (0,35; 6,03)	-0,05 (-0,25; 0,15)	-0,17 (-0,47; 0,14)	0,12 (-0,24; 0,48)

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Punkt końcowy	OR, 95% CI			RD, 95% CI (w p.p.)		
	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA	edoksaban vs rywaroksaban	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA	edoksaban vs rywaroksaban
30 dni po zakończeniu całkowitego okresu badania (edoksaban) vs 30 dni po zakończeniu całkowitego okresu badania (rywaroksaban)						
Ostre zdarzenia wieńcowe	0,33 (0,03; 3,22)	1,50 (0,25; 8,96)	0,22 (0,01; 4,18)	-0,05 (-0,15; 0,05)	0,04 (-0,14; 0,22)	-0,09 (-0,30; 0,12)
Zdarzenia mózgowo-naczyniowe	0,25 (0,05; 1,18)	2,00 (0,18; 22,02)	0,13 (0,01; 2,22)	-0,15 (-0,30; 0,01)	0,04 (-0,10; 0,18)	-0,19 (-0,40; 0,02)
Zatorowość obwodowa	0,50 (0,05; 5,54)	2,99 (0,12; 73,50)	0,17 (0,00; 8,95)	-0,02 (-0,11; 0,06)	0,04 (-0,07; 0,16)	-0,06 (-0,20; 0,08)

* brak możliwości wyznaczenia wartości dla porównania pośredniego.

8 Jakość życia

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono badań, w których oceniano jakość życia pacjentów stosujących edoksaban we wnioskowanej populacji. W związku z tym ocena tego klinicznie istotnego punktu końcowego nie była możliwa.

9 Dyskusja

9.1 Dostępne dane

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa edoksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Przeglądem objęto bazy PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library oraz strony wybranych agencji HTA. Korzystano z referencji odnalezionych badań, a także z rejestrów badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad oraz opisowo wg Cochrane.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opracowań wtórnych dla edoksabanu zidentyfikowano 30 systematycznych przeglądów literatury oraz 1 raport HTA. W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo 1 raport HTA spełniający predefiniowane kryteria włączenia. W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla edoksabanu zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (Hokusai-VTE) porównujące terapię edoksabanem z terapią warfaryną. Nie zidentyfikowano badań innego typu, jak również badań bezpośrednio porównujących edoksaban z innymi komparatorami wskazanymi w PICO, tj. dabigatranem i rywaroksabanem.

Ze względu na konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa edoksabanu z dabigatranem i rywaroksabanem (poprzez wspólny komparator – VKA) przeprowadzono uzupełniający przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie randomizowanych badań klinicznych dla ww. komparatorów. W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano 2 RCT dot. dabigatranu (RECOVER, RECOVER II) i 2 RCT dot. rywaroksabanu (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE).

W odnalezionych badaniach porównywano dabigatran z warfaryną oraz rywaroksaban z enoksaparyną/VKA. Zgodnie z polskimi Wytycznymi profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej z 2012 r. [PWPiLŻChZZ 2012], acenokumarol i warfaryna mają podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, a dostępne dane wskazują, że ich skuteczność w zapobieganiu incydentom zakrzepowym jest taka sama. Wspomniane wytyczne nie wyróżniają żadnego z tych leków jako preferowanego antagonisty witaminy K. W związku z powyższym, w niniejszej analizie przyjęto, że oba te leki można traktować jako równorzędne i przy przeprowadzaniu porównań pośrednich traktowane są jako jeden komparator – VKA.

Wśród odnalezionych badań nie ma badania zaprojektowanego na ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa rywaroksabanu w populacji pacjentów wyłącznie z profilaktyką ZP. Od 1 maja 2016 r. rywaroksaban nie jest refundowany w leczeniu ZP i tym samym nie stanowi

w tej populacji pacjentów komparatora dla edoksabanu. W badaniu EINSTEIN-PE (jedynym odnalezionym dla populacji z ZP), nie przedstawiono osobnych wyników dla pacjentów z profilaktyką ZP, w związku z czym w niniejszej analizie wykorzystano wyniki łączone dla pacjentów z leczeniem i profilaktyką wtórną ZP.

Dostępność badania Hokusai-VTE o bardzo dużej liczebności populacji (8292 pacjentów) bezpośrednio porównującego edoksaban z warfaryną powoduje, że wnioskowanie w oparciu o jego wyniki cechuje się wysoką wiarygodnością. Tym samym mimo dostępności wyłącznie jednego randomizowanego badania klinicznego dla ww. porównania można stwierdzić, że siła dowodów jest wysoka. W przypadku porównania edoksabanu z dabigatranem i rywaroksabanem konieczne było przeprowadzenie porównań pośrednich, których wyniki obarczone są większym ryzykiem błędu niż wyniki z badań bezpośrednich. Dostępność badań o dużej liczebności populacji (>2500 pacjentów) powoduje, że wnioskowanie w oparciu o ich wyniki obarczone jest niskim błędem. Przy interpretacji wyników porównań pośrednich należy mieć na uwadze różnice m.in. w horyzoncie poszczególnych badań oraz porównywanych populacjach. A zatem można stwierdzić, że siła dowodów dla porównania edoksabanu z dabigatranem i rywaroksabanem jest umiarkowanie wysoka.

Przeprowadzono analizę heterogeniczności badań włączonych do niniejszej analizy. Z uwagi na kliniczną i metodologiczną jednorodność badań RE-COVER i RE-COVER II, przeprowadzenie syntezy ilościowej wyników z ww. badań uznano za wskazane. Przeprowadzona analiza wskazuje również na metodologiczną jednorodność badań dla rywaroksabanu (EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE), a przeprowadzenie metaanalizy wyników uznano za zasadne pomimo zidentyfikowanej niejednorodności klinicznej. W przypadku porównań pośrednich uznano, że wskazane jest ich przeprowadzenie zarówno dla porównania edoksabanu z dabigatranem, jak i edoksabanu z rywaroksabanem. Zidentyfikowane różnice pomiędzy badaniami powodują, że uzyskane wyniki porównań pośrednich należy interpretować z ostrożnością. Zasadność podejścia przyjętego w niniejszej analizie dodatkowo potwierdza podejście autorów raportu HTA ocenianego przez NICE (ERG 2015), w którym przeprowadzono metaanalizę sieciową z wykorzystaniem wszystkich badań włączonych do niniejszej analizy, tj. Hokusai-VTE, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, RE-COVER, RE-COVER II.

9.2 Wyniki

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa edoksabanu w porównaniu z antagonistami witaminy K oparto na wynikach pochodzących z randomizowanego badania klinicznego Hokusai-VTE, w którym porównywano terapię edoksabanem i warfaryną. Do przeprowadzenia porównań pośrednich edoksabanu z dabigatranem wykorzystano wyniki z randomizowanych badań klinicznych RE-COVER i RE-COVER II, w których porównywano stosowanie dabigatranu z warfaryną. Porównania pośrednie edoksabanu z rywaroksabanem

przeprowadzono w oparciu o wyniki badań EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE, w których porównywano terapię rywaroksabanem z terapią enoksaparyną/VKA.

9.2.1 Edoksaban vs antagonisty witaminy K

Analiza skuteczności

Badanie Hokusai-VTE zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy o nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*) edoksabanu w porównaniu z warfaryną w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. pierwszego nawrotu ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ. W badaniu przyjęto górną granicę przedziału ufności dla ilorazu ryzyka równą 1,5 i test dwustronny ($\alpha=0,05$). Margines ten odpowiada zachowaniu $\geq 70\%$ efektu leczenia warfaryną. Na podstawie wyników z badania Hokusai-VTE można wnioskować o nie mniejszej skuteczności edoksabanu w porównaniu z terapią warfaryną:

- całkowity okres badania: HR=0,89, 95% CI=(0,70-1,13), $p<0,001$;
- okres stosowania leczenia: HR=0,82, 95% CI=(0,60-1,14), $p<0,001$.

Analizę ilościową skuteczności edoksabanu w porównaniu z antagonistami witaminy K przeprowadzono w oparciu o wyniki pochodzące z randomizowanego badania klinicznego Hokusai-VTE, w którym porównywano stosowanie edoksabanu i warfaryny w okresie 12 miesięcy. Wyniki porównań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy edoksabanem a warfaryną w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych w całkowitym okresie badania:

- pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ:
 - w populacji wszystkich pacjentów;
 - w populacji pacjentów z ZZG;
 - w populacji pacjentów z ZP;
 - w populacji pacjentów stosujących edoksaban w dawce 30 mg;
 - w populacji pacjentów stosujących edoksaban w dawce 60 mg;
- ZP zakończona zgonem;
- zgon, bez wykluczenia ZP;
- ZP niezakończona zgonem;
- wyłącznie ZZG.

Również analiza częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. pierwszego nawrotu ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ, w okresie stosowania leczenia nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią edoksabanem a warfaryną (zarówno w populacji wszystkich pacjentów, jak i w subpopulacji pacjentów z ZZG i ZP).

Przeprowadzona analiza skuteczności wykazała nie mniejszą skuteczność edoksabanu w porównaniu z warfaryną w populacji dorosłych pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z protokołem badania, ze względu na wykazanie nie mniejszej skuteczności edoksabanu w porównaniu z terapią warfaryną dla pierwszorzędownego punktu końcowego dot. skuteczności, w badaniu Hokusai-VTE testowano hipotezę o wyższości (*superiority*) edoksabanu w porównaniu z warfaryną w zakresie częstości występowania punktów końcowych związanych z krwawieniem.

Wyniki z badania Hokusai-VTE wskazują na wyższą skuteczność edoksabanu w porównaniu z terapią warfaryną dla następujących punktów końcowych:

- pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie:
 - HR=0,81, 95% CI=(0,71-0,94), p=0,004;
- klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie:
 - HR=0,80, 95% CI=(0,68-0,93), p=0,004;
- jakiegokolwiek krwawienie:
 - HR=0,82, 95% CI=(0,75-0,90), p<0,001.

W przypadku porównania w zakresie częstości występowania poważnych krwawień istotność statystyczna wyników nie została osiągnięta.

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy edoksabanem a warfaryną w zakresie częstości występowania punktów końcowych związanych ze zgonami:

- zgon z dowolnej przyczyny;
- zgon związany z ŻChZZ;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zgon związany z nowotworem;
- zgon związany z chorobą zakaźną;
- zgon związany z inną przyczyną.

Analiza punktów końcowych dot. krwawień wykazała istotnie statystycznie niższą częstość występowania następujących zdarzeń w grupie edoksabanu w porównaniu z grupą stosującą warfarynę:

- pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie:
 - wszyscy pacjenci:
 - OR=0,81, 95% CI=(0,70; 0,94), p=0,0054;
 - RD=-1,79 p.p., 95% CI=(-3,04; -0,53), p=0,0054;
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg:
 - OR=0,59, 95% CI=(0,41; 0,83), p=0,0024;
 - RD=-4,88 p.p., 95% CI=(-8,01; -1,76), p=0,0022;
- poważne krwawienie ogółem:
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg:
 - OR=0,48, 95% CI=(0,23; 1,00), p=0,0509;
 - RD=-1,56 p.p., 95% CI=(-3,10; -0,02), p=0,0467;

- poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem:
 - OR=0,20, 95% CI=(0,04; 0,91), p=0,0377;
 - RD=-0,19 p.p., 95% CI=(-0,36; -0,03), p=0,0208;
- poważne krwawienie wewnątrzczaszkowe zakończone zgonem:
 - RD=-0,15 p.p., 95% CI=(-0,27; -0,02), p=0,0232;
- klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie:
 - OR=0,80, 95% CI=(0,68; 0,93), p=0,0049;
 - RD=-1,69 p.p., 95% CI=(-2,87; -0,51), p=0,0048;
- jakiegokolwiek krwawienie:
 - OR=0,81, 95% CI=(0,73; 0,89), p<0,0001;
 - RD=-3,88 p.p., 95% CI=(-5,72; -2,05), p<0,0001.

Jednocześnie analiza wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią edoksabanem a warfaryną w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych związanych z krwawieniem:

- pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie (w grupie pacjentów stosujących edoksaban w dawce 60 mg);
- poważne krwawienie ogółem:
 - wszyscy pacjenci;
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg;
- poważne krwawienie wewnątrzczaszkowe zakończone zgonem (w zakresie miary względnej);
- poważne krwawienie z przewodu pokarmowego zakończone zgonem;
- poważne krwawienie zaotrzewnowe zakończone zgonem;
- inne poważne krwawienie zakończone zgonem;
- poważne krwawienie do narządów krytycznych, niezakończony zgonem ogółem;
- poważne krwawienie wewnątrzczaszkowe niezakończony zgonem;
- poważne krwawienie zaotrzewnowe niezakończony zgonem;
- inne poważne krwawienie niezakończony zgonem;
- poważne krwawienie do narządów innych niż krytyczne, niezakończony zgonem ogółem.

Analiza punktów końcowych dot. zdarzeń niepożądanych wykazała znamienne statystycznie niższą częstość występowania następujących zdarzeń w grupie edoksabanu w porównaniu z grupą stosującą warfarynę:

- zdarzenia niepożądane ogółem:
 - OR=0,89, 95% CI=(0,81; 0,97), p=0,0124;
 - RD=-2,53 p.p., 95% CI=(-4,51; -0,55), p=0,0124;
- zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów:
 - OR=0,77, 95% CI=(0,70; 0,86), p<0,0001;

- RD=-4,37 p.p., 95% CI=(-6,16; -2,59), p<0,0001;
- podwyższona wartość INR:
 - OR=0,09, 95% CI=(0,06; 0,14), p<0,0001;
 - RD=-6,02 p.p., 95% CI=(-6,82; -5,22), p<0,0001.

Jednocześnie analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy edoksabanem a warfaryną w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi:

- poważne zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku;
- ostre zdarzenia wieńcowe;
- zdarzenia mózgowo-naczyniowe;
- zatorowość obwodowa;
- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku;
- zapalenie nosogardła;
- ból kończyn;
- ból głowy;
- krwawienie z nosa.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała również istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią edoksabanem a warfaryną w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych:

- przerwanie leczenia ogółem;
- przerwanie leczenia z powodu zgonu;
- przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody;
- przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji;
- przerwanie leczenia z innych przyczyn;
- korzyści kliniczne netto obejmujące nawrót ŻChZZ oraz poważne krwawienie;
- złożony punkt końcowy obejmujący: nawrót ŻChZZ, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, zatorowość obwodowa niezakończona zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Podsumowując, na podstawie wyników przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa można uznać, że edoksaban ma lepszy profil bezpieczeństwa niż warfaryna.

9.2.2 Edoksaban vs dabigatran

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania edoksabanu i dabigatranu przeprowadzono metodą porównań pośrednich w oparciu o wyniki z badania Hokusai-VTE,

RE-COVER i RE-COVER II. Porównanie prowadzono z wykorzystaniem wspólnego komparatora, tj. warfaryny. Horyzont badania dla edoksabanu był dłuższy niż horyzont badań dla dabigatranu – 12 mies. vs 6 mies. Definicje poszczególnych punktów końcowych były w większości zgodne.

Analiza skuteczności

Porównania pośrednie prowadzono z wykorzystaniem wyników pochodzących z całkowitego okresu badania dla obu porównywanych terapii. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią edoksabanem a dabigatranem w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych:

- pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ:
 - wszyscy pacjenci,
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg,
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg,
- ZP zakończona zgonem,
- ZP niezakończona zgonem,
- wyłącznie ZZG,
- nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny.

Podsumowując, na podstawie wyników przeprowadzonej analizy można sądzić, że edoksaban i dabigatran mają zbliżony profil skuteczności w populacji dorosłych pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu dla edoksabanu wyniki dot. bezpieczeństwa raportowane były w całkowitym okresie badania lub w okresie stosowania leczenia, zaś w badaniach dla dabigatranu wyniki raportowano wyłącznie w całkowitym okresie badania. Z tego względu w niniejszej analizie osobno przedstawiono porównania dla punktów końcowych ocenianych:

- w całkowitym okresie badania, zarówno dla edoksabanu, jak i dabigatranu;
- w okresie stosowania leczenia dla edoksabanu i w całkowitym okresie badania dla dabigatranu.

Wyniki porównania pośredniego edoksabanu z dabigatranem przeprowadzone na podstawie wyników uzyskanych w całkowitym okresie badania dla obu terapii, wskazują na istotnie statystycznie:

- niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do trwałego przerwania stosowania badanego leku w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem:
 - OR=0,59, 95% CI=(0,36; 0,97);
 - RD=-2,48 p.p., 95% CI=(-4,63; -0,33);
- wyższą częstość występowania bólu głowy w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem:

- OR=1,42, 95% CI=(1,05; 1,93);
- RD=1,98 p.p., 95% CI=(0,58; 3,38);
- wyższą częstość występowania krwawienia z nosa w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem:
 - OR=1,95, 95% CI=(1,25; 3,05);
 - RD=2,49 p.p., 95% CI=(0,61; 4,37).

Jednocześnie, analiza bezpieczeństwa nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych:

- zgon z dowolnej przyczyny;
- zgon związany z ŻChZZ;
- poważne zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów;
- zapalenie nosogardła;
- ból kończyn;
- ostre zdarzenia wieńcowe;
- przerwanie leczenia ogółem;
- przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody;
- przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji.

Wyniki porównania pośredniego edoksabanu z dabigatranem przeprowadzone w okresie stosowania leczenia dla interwencji oraz w całkowitym okresie badania dla komparatora, wskazują na istotnie statystycznie:

- wyższą częstość występowania pierwszego poważnego lub klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem:
 - wszyscy pacjenci (wyłącznie w zakresie miary względnej):
 - OR=1,33, 95% CI=(1,01; 1,74);
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg:
 - OR=1,43, 95% CI=(1,08; 1,89);
 - RD=1,87 p.p., 95% CI=(0,17; 3,57);
- niższą częstość występowania poważnego krwawienia zakończonego zgonem ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej):
 - RD=-0,19 p.p., 95% CI=(-0,36; -0,03);
- wyższą częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem (wyłącznie w zakresie miary względnej):
 - OR=1,21, 95% CI=(1,02; 1,44).

Jednocześnie, analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy edoksabanem a dabigatranem w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych:

- pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie:
 - wszyscy pacjenci (w zakresie miary bezwzględnej);
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg;
- poważne krwawienie ogółem:
 - wszyscy pacjenci;
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg;
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg;
- poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem (w zakresie miary względnej);
- jakiegokolwiek krwawienie (w zakresie miary bezwzględnej);
- zdarzenia niepożądane ogółem.

Na podstawie powyższych wyników można sądzić, że profil bezpieczeństwa edoksabanu i dabigatranu jest podobny.

9.2.3 Edoksaban vs rywaroksaban

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania edoksabanu i rywaroksabanu przeprowadzono metodą porównań pośrednich w oparciu o wyniki z badania Hokusai-VTE, EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Porównanie prowadzono z wykorzystaniem wspólnego komparatora, tj. VKA. Horyzont badań był jednakowy dla obu porównywanych terapii i wynosił 12 mies. Definicje poszczególnych punktów końcowych były w większości zgodne.

Analiza skuteczności

Dostępne badania dla rywaroksabanu prowadzone były osobno w populacji pacjentów z ZŻG (EINSTEIN-DVT) i pacjentów z ZP (EINSTEIN-PE). Ze względu na to, że niemal wszystkie wyniki dostępne z badania Hokusai-VTE przedstawione zostały dla populacji łączonej (ZŻG i ZP), porównania pośrednie dla większości punktów końcowych przeprowadzono z wykorzystaniem wyników metaanaliz badań dla rywaroksabanu (tj. wyników dla populacji łączonej).

Porównania prowadzono z wykorzystaniem wyników pochodzących z całkowitego okresu badania dla obu porównywanych terapii. Analiza skuteczności wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią edoksabanem a rywaroksabanem w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych:

- pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ:
 - wszyscy pacjenci;
 - pacjenci z ZŻG;
 - pacjenci z ZP;
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg;

- pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg;
- ZP zakończona zgonem;
- zgon, bez wykluczenia ZP;
- ZP niezakończona zgonem;
- wyłącznie ZŻG;
- nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny.

Podsumowując, na podstawie przeprowadzonej analizy można sądzić, że edoksaban i rywaroksaban mają podobny profil skuteczności w populacji dorosłych pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Analiza bezpieczeństwa

W badania dla edoksabanu wyniki dot. bezpieczeństwa raportowane były w całkowitym okresie badania lub w okresie stosowania leczenia, natomiast w badaniach dla rywaroksabanu wyniki raportowane były w całkowitym okresie badania. Ponadto, w przypadku punktów końcowych dot. zdarzeń sercowo-naczyniowych, dla obu porównywanych terapii wyniki przedstawiono dodatkowo z okresu 30 dni po zakończeniu całkowitego okresu badania.

Z tego względu w niniejszej analizie osobno przedstawiono porównania dla punktów końcowych ocenianych:

- w całkowitym okresie badania, zarówno dla edoksabanu, jak i rywaroksabanu;
- w okresie stosowania leczenia dla edoksabanu i w całkowitym okresie badania dla rywaroksabanu,
- w ciągu 30 dni po zakończeniu całkowitego okresu badania, zarówno dla edoksabanu, jak i rywaroksabanu.

W przypadku rywaroksabanu dostępne badania prowadzone były osobno w populacji pacjentów z ZŻG (EINSTEIN-DVT) i pacjentów z ZP (EINSTEIN-PE). Wszystkie wyniki dot. bezpieczeństwa edoksabanu przedstawione zostały dla populacji łączonej (ZŻG i ZP) w związku z czym podstawową analizę prowadzono z wykorzystaniem wyników metaanaliz badań dla rywaroksabanu (tj. wyników dla populacji łączonej). Dla niektórych punktów końcowych wyniki dot. rywaroksabanu dostępne były wyłącznie w badaniu EINSTEIN-PE – w niniejszej analizie przeprowadzono dla nich dodatkowe porównania pośrednie, przy czym ich wyniki interpretowano z ostrożnością mając na uwadze znaczącą różnicę w populacji włączonych pacjentów (populacja łączona vs pacjenci z ZP).

Wyniki porównania pośredniego edoksabanu (populacja łączona) z rywaroksabanem (populacja łączona) przeprowadzone na podstawie wyników uzyskanych w całkowitym okresie badania dla obu terapii, wskazują na istotnie statystycznie:

- niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem:
 - OR=0,86, 95% CI=(0,76; 0,99);

- RD=-3,53 p.p., 95% CI=(-6,34; -0,72);
- wyższą częstość występowania przerwania leczenia ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem:
 - OR=1,35, 95% CI=(1,04; 1,73);
 - RD=2,34 p.p., 95% CI=(0,61; 4,07);
- wyższą częstość występowania przerwania leczenia z powodu wycofania zgody w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem:
 - OR=2,00, 95% CI=(1,17; 3,41);
 - RD=2,05 p.p., 95% CI=(0,97; 3,13).

Jednocześnie, analiza bezpieczeństwa nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy edoksabanem a rywaroksabanem w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych:

- zgon z dowolnej przyczyny;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zgon związany z nowotworem;
- poważne zdarzenia niepożądane ogółem;
- przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji;
- korzyści kliniczne netto obejmujące ŻChZZ oraz poważne krwawienie.

Wyniki porównania pośredniego edoksabanu (populacja łączona) z rywaroksabanem (populacja łączona) przeprowadzone w okresie stosowania leczenia dla interwencji oraz w całkowitym okresie badania dla komparatora, wskazują na istotnie statystycznie:

- niższą częstość występowania pierwszego poważnego lub klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia:
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg:
 - OR=0,63, 95% CI=(0,43; 0,93);
 - RD=-3,88 p.p., 95% CI=(-7,35; -0,41);
- wyższą częstość występowania poważnego krwawienia ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem:
 - wszyscy pacjenci (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej):
 - RD=0,76 p.p., 95% CI=(0,04; 1,48);
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg:
 - OR=1,87, 95% CI=(1,06; 3,31);
 - RD=1,04 p.p., 95% CI=(0,30; 1,78);
- niższą częstość występowania poważnego krwawienia zakończonego zgonem ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej):
 - RD=-0,19 p.p., 95% CI=(-0,36; -0,03);
- niższą częstość występowania klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej):

- RD=-1,69 p.p., 95% CI=(-3,24; -0,14);
- niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem prowadzących do trwałego przerwania stosowania badanego leku w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem (wyłącznie w zakresie miary bezwzględnej):
 - RD=-1,24 p.p., 95% CI=(-2,34; -0,14);
- niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, innych niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem:
 - OR=0,74, 95% CI=(0,61; 0,89);
 - RD=-4,37 p.p., 95% CI=(-7,05; -1,69);
- niższą częstość występowania krwawień z nosa w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem:
 - OR=0,73, 95% CI=(0,57; 0,94);
 - RD=-1,92 p.p., 95% CI=(-3,32; -0,52).

Jednocześnie, analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych:

- pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie:
 - wszyscy pacjenci;
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg;
- poważne krwawienie ogółem:
 - wszyscy pacjenci (w zakresie miary względnej);
 - pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg;
- poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem (w zakresie miary względnej);
- klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie (w zakresie miary względnej);
- zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku (w zakresie miary względnej);
- zapalenie nosogardła;
- ból głowy.

Wyniki porównania pośredniego edoksabanu (populacja łączona) z rywaroksabanem (pacjenci z ZP) nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami dla wszystkich analizowanych punktów końcowych (bez względu na okres analizy wyników):

- zgon związany z chorobą zakaźną;
- ból kończyn;
- ostre zdarzenia wieńcowe;
- zdarzenia mózgowo-naczyniowe;
- zatorowość obwodowa;

- poważne krwawienie wewnątrzczaszkowe zakończone zgonem;
- poważne krwawienie z przewodu pokarmowego zakończone zgonem;
- poważne krwawienie zaotrzewnowe zakończone zgonem;
- inne poważne krwawienie zakończone zgonem;
- poważne krwawienie do narządów krytycznych, niezakończony zgonem ogółem;
- poważne krwawienie wewnątrzczaszkowe niezakończony zgonem;
- poważne krwawienie zaotrzewnowe niezakończony zgonem;
- inne poważne krwawienie niezakończony zgonem.

Podsumowując, na podstawie powyższych wyników można sądzić, że profil bezpieczeństwa edoksabanu i rywaroksabanu jest podobny.

9.2.4 Opracowania wtórne

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 30 opracowań wtórnych oraz 2 raporty HTA spełniające predefiniowane kryteria włączenia. Osobno przedstawiono i omówiono wyniki z opracowań wtórnych, w których przedstawiono wyniki porównań edoksabanu z warfaryną, dabigatranem i rywaroksabanem oraz z przeglądów systematycznych, w których wyniki dostępne były wyłącznie dla porównania edoksabanu z warfaryną. Osobno omówiono również zidentyfikowane i włączone raporty HTA.

Celem przeglądu systematycznego Castellucci 2014 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem terapii przeciwwzakrzepowej w leczeniu obiektywnie potwierdzonej, ostrej ŻChZZ. Do opracowania włączono 45 RCT, w których porównywano co najmniej dwie spośród następujących terapii: HNF/VKA, HDCz/VKA, fondaparynuks/VKA, HDCz/dabigatran, HDCz/edoksaban, rywaroksaban, apiksaban, HDCz. Wśród włączonych badań 6 dot. NOAC stosowanych w leczeniu ŻChZZ. Wyniki z opracowania wtórnego Castellucci 2014, uzyskane w ramach przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy edoksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i warfaryną w zakresie następujących punktów końcowych: nawrót ŻChZZ (wszyscy pacjenci; pacjenci z ŻŻG; pacjenci z ZP); poważne krwawienie. W opracowaniu wtórnym Castellucci 2014 oceniono również prawdopodobieństwo dla każdej z terapii z jakim jest ona najlepszą terapią dla każdego z analizowanych punktów końcowych. Wyniki wskazują, że w przypadku nawrotów ŻChZZ najlepszą terapią jest HDCz/edoksaban, zaś w zakresie poważnych krwawień apiksaban.

Celem przeglądu systematycznego Cohen 2015 było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa NOAC w leczeniu początkowym i długoterminowym oraz w profilaktyce wtórnej ŻChZZ. Do opracowania włączono 6 RCT. Wyniki uzyskane przez autorów opracowania Cohen 2015 w ramach analizy podstawowej wskazują dla porównania edoksabanu i rywaroksabanu na istotnie statystycznie niższą częstość występowania klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w grupie edoksabanu: RR=0,79, 95% CI=(0,65; 0,97). Wyniki porównania wskazują również na

wyższą częstość występowania innych poważnych krwawień oraz przerwania leczenia ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem, odpowiednio: RR=1,79, 95% CI=(1,004; 3,17) i RR=1,30, 95% CI=(1,04; 1,63). Dla porównania edoksabanu i dabigatranu wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień oraz klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem, odpowiednio: RR=1,30, 95% CI=(1,01; 1,67) i RR=1,35, 95% CI=(1,02; 1,79). Wyniki porównania edoksabanu i warfaryny wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w grupie edoksabanu: RR=0,82, 95% CI=(0,72; 0,95). Również częstość występowania klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień oraz krwawień wewnątrzczaszkowych jest niższa w grupie edoksabanu, odpowiednio: RR=0,81, 95% CI=(0,79; 0,94) i RR=0,26, 95% CI=(0,09; 0,68). Wyniki porównań dla innych ocenianych punktów końcowych nie uzyskały znamienności statystycznej. Przeprowadzona przez autorów opracowania Cohen 2015 analiza wrażliwości, prowadzona dla każdego punktu końcowego poprzez podstawienie w miejsce indywidualnych wyników z badań RECOVER i RE-COVER II wyników z analizy połączonej ww. badań, potwierdziła wyniki uzyskane w ramach analizy podstawowej.

Celem przeglądu systematycznego Kang 2014 było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i porównania pośredniego w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa NOAC w leczeniu ostrej ŻChZZ. Do opracowania włączono 6 RCT. Wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych metodą Buchera, uzyskane przez autorów Kang 2014, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy edoksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i warfaryną w zakresie ocenianych punktów końcowych, tj.: zgonów; nawrotów ŻChZZ; nawrotów ZP; nawrotów ZZG; poważnych krwawień.

Celem przeglądu systematycznego Mantha 2015 było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu, dabigatranu, edoksabanu i rywaroksabanu w populacji pacjentów z ostrą ŻChZZ. Do opracowania włączono 6 RCT. Wyniki uzyskane przez autorów Mantha 2015 wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w grupie edoksabanu w porównaniu z grupą dabigatranu: RR=1,31, 95% CI=(1,02; 1,68), p=0,04 oraz na niższą częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w grupie edoksabanu w porównaniu z grupą warfaryny: HR=0,81, 95% CI=(0,71; 0,94), p=0,004. Wyniki uzyskane przez autorów opracowania Mantha 2015 wskazują również na potwierdzenie (przy przyjętych w badaniu Hokusai-VTE założeniach) hipotezy nie mniejszej skuteczności terapii edoksabanem w porównaniu z terapią warfaryną w zakresie częstości występowania nawrotu ŻChZZ: HR=0,89, 95% CI=(0,70; 1,13), p<0,001.

Celem przeglądu systematycznego Sardar 2015 była ocena ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia związanego ze stosowaniem NOAC. Do opracowania włączono ogółem

50 RCT, w tym 8 dot. ŻChZZ. Wyniki porównań pośrednich metodą Buchera, uzyskane przez autorów Sardar 2015, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy edoksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i warfaryną w zakresie poważnych krwawień.

Wyniki z pozostałych opracowań wtórnych włączonych do niniejszej analizy wskazują na liczne korzyści wynikające ze stosowania terapii edoksabanem w porównaniu z terapią warfaryną.

Raport ERG 2015 przedstawia krytyczną ocenę dokumentacji klinicznej i ekonomicznej dot. edoksabanu stosowanego w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ, złożonej przez firmę Daiichi Sankyo w NICE. Analiza kliniczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki badania Hokusai-VTE. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących edoksaban z innymi NOAC, firma przedstawiła wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania edoksabanu z początkową terapią HDCz i kontynuacją leczenia warfaryną (VKA), rywaroksabanem oraz dabigatranem. Do metaanalizy sieciowej autorzy raportu włączyli ogółem 5 randomizowanych badań klinicznych: Hokusai-VTE, RE-COVER, RE-COVER II, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE. Wyniki analizy wskazują, że edoksaban ma porównywalny profil ryzyka jak inne NOAC i warfaryna w zakresie częstości nawrotów ŻChZZ, poważnego krwawienia, zgonu związanego z ŻChZZ oraz korzyści klinicznych netto (złożony punkt końcowy obejmujący nawrót ŻChZZ i poważne krwawienia) w populacji pacjentów z ŻChZZ. Wyniki w podgrupach pacjentów z ZZG i ZP są spójne z wynikami uzyskanymi dla populacji łączonej. Zgodnie z raportem ERG 2015 stosowanie edoksabanu związane jest z większym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienia w porównaniu z dabigatranem. Jednocześnie, edoksaban ma podobny profil ryzyka w zakresie ww. punktu końcowego jak warfaryna i rywaroksaban. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują również, że terapia edoksabanem związana jest z niższym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia w porównaniu z warfaryną i rywaroksabanem oraz z podobnym ryzykiem jak dabigatran. ERG stwierdza, że różnice pomiędzy poszczególnymi NOAC w populacji pacjentów z ZZG i ZP są subtelne i prawdopodobnie spowodowane przez czynniki losowe.

Celem raportu IQWiG 2015 była ocena korzyści wynikających ze stosowania edoksabanu w porównaniu z antagonistą witaminy K w leczeniu ZZG i ZP oraz profilaktyce wtórnej ZZG i ZP u dorosłych. Ocena została przeprowadzona w oparciu o punkty końcowe istotne dla pacjenta na podstawie danych przekazanych w dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny. Analizę prowadzono w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego Hokusai-VTE.

Wyniki porównania edoksabanu z warfaryną wskazują na istotnie statystycznie niższą częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień oraz klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w grupie edoksabanu, odpowiednio: HR=0,87, 95% CI=(0,76; 0,99), p=0,039 i HR=0,85, 95% CI=(0,74; 0,98),

p=0,026. Nie uzyskano znamiennych statystycznie wyników dla porównania edoksabanu z warfaryną w zakresie częstości występowania następujących punktów końcowych: zgon z dowolnej przyczyny; nawrót ŻChZZ (objawowa ZŻG, ZP zakończony lub nie zgonem); ZP, z ZŻG lub bez ZŻG; objawowa ZŻG; poważne krwawienie; poważne zdarzenia niepożądane ogółem; przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; złożony punkt końcowy obejmujący: nawrót ŻChZZ, poważne krwawienie, zgon z dowolnej przyczyny.

9.2.5 Podsumowanie wyników

W niniejszej analizie przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa edoksabanu w porównaniu z dabigatranem, rywaroksabanem i antagonistami witaminy K w populacji dorosłych pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Analizę prowadzono w oparciu o wyniki z badania Hokusai-VTE, RE-COVER, RE-COVER II, EINSTEIN-DVT oraz EINSTEIN-PE.

Badanie Hokusai-VTE zostało zaprojektowane w celu testowania hipotezy o nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*) edoksabanu w porównaniu z warfaryną w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. pierwszego nawrotu ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ. Wyniki z badania wskazują na brak podstaw do odrzucenia przyjętej hipotezy. Zgodnie z protokołem badania, ze względu na wykazanie nie mniejszej skuteczności edoksabanu w porównaniu z terapią warfaryną dla pierwszorzędowego punktu końcowego dot. skuteczności, w badaniu Hokusai-VTE testowano również hipotezę o wyższości (*superiority*) edoksabanu w porównaniu z warfaryną w zakresie częstości występowania punktów końcowych związanych z krwawieniem. Wyniki z badania Hokusai-VTE wskazują na brak podstaw do odrzucenia przyjętej hipotezy dla: pierwszego poważnego lub klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia; klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia; jakiegokolwiek krwawienia.

Analiza ilościowa skuteczności edoksabanu w porównaniu z antagonistą witaminy K, przeprowadzona w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego edoksaban i warfarynę (Hokusai-VTE), wskazuje na brak różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania: pierwszego nawrotu ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ; ZP zakończonej zgonem; zgonu, bez wykluczenia ZP; ZP niezakończonych zgonem; wyłącznie ZŻG. Tym samym przeprowadzona analiza skuteczności wykazała nie mniejszą skuteczność edoksabanu w porównaniu z warfaryną w populacji dorosłych pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wykazała niższą częstość występowania krwawień (pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie; poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem; poważne krwawienie wewnątrzczaszkowe zakończone zgonem; klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie; jakiegokolwiek krwawienie) oraz zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie edoksabanu w porównaniu z warfaryną. Jednocześnie, analiza wykazała brak różnic pomiędzy porównywanymi terapiami

m.in. w zakresie częstości występowania zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń sercowo-naczyniowych i przerwania leczenia. Podsumowując, można uznać, że edoksaban ma lepszy profil bezpieczeństwa niż warfaryna.

Analiza ilościowa skuteczności edoksabanu w porównaniu z dabigatranem, przeprowadzona w oparciu o wyniki porównań pośrednich, wskazuje na brak różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania: pierwszego nawrotu ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ; ZP zakończonej zgonem; ZP niezakończonyj zgonem; wyłącznie ZZG; nawrotu ŻChZZ lub zgonu z dowolnej przyczyny. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy można sądzić, że edoksaban i dabigatran mają zbliżony profil skuteczności w populacji dorosłych pacjentów z ŻChZZ.

Analiza bezpieczeństwa dla edoksabanu w porównaniu z dabigatranem w całkowitym okresie badania wykazała niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do trwałego przerwania stosowania badanego leku oraz wyższą częstość występowania bólu głowy i krwawień z nosa w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem. Jednocześnie, wyniki analizy wskazują na brak różnic pomiędzy porównywanymi terapiami m.in. w zakresie częstości występowania zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych, ostrych zdarzeń wieńcowych i przerwania leczenia. Wyniki przeprowadzonych porównań wskazują, że profil bezpieczeństwa edoksabanu i dabigatranu jest podobny.

Analiza ilościowa skuteczności edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem, przeprowadzona w oparciu o wyniki porównań pośrednich, wskazuje na brak różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania: pierwszego nawrotu ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ; ZP zakończonej zgonem; zgonu, bez wykluczenia ZP; ZP niezakończonyj zgonem; wyłącznie ZZG; nawrotu ŻChZZ lub zgonu z dowolnej przyczyny. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że edoksaban i rywaroksaban mają zbliżony profil skuteczności w populacji dorosłych pacjentów z ŻChZZ.

Analiza bezpieczeństwa dla edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem w całkowitym okresie badania wykazała niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz wyższą częstość występowania przerwania leczenia ogółem i przerwania leczenia z powodu wycofania zgody w grupie edoksabanu w porównaniu z grupą rywaroksabanu. Jednocześnie, wyniki analizy wskazują na brak różnic pomiędzy porównywanymi terapiami m.in. w zakresie częstości występowania zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych i przerwania leczenia. Wyniki przeprowadzonych porównań wskazują, że profil bezpieczeństwa edoksabanu i rywaroksabanu jest podobny.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych są tożsame z wynikami niniejszego raportu. W szczególności potwierdzają porównywalny profil skuteczności oraz lepszy profil bezpieczeństwa edoksabanu w porównaniu z warfaryną.

Wyniki porównania edoksabanu z dabigatranem przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych potwierdzają brak różnic pomiędzy terapiami w zakresie skuteczności. W przypadku bezpieczeństwa, wyniki z niniejszej analizy wskazują na brak różnic w zakresie częstości występowania poważnych krwawień oraz na wyższą częstość występowania pierwszego poważnego lub klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia w grupie edoksabanu w porównaniu z dabigatranem. Wyniki z opracowań wtórnych potwierdzają również te wyniki.

Opracowania wtórne potwierdzają także wyniki uzyskane w niniejszej analizie o braku różnic w zakresie skuteczności pomiędzy edoksabanem a rywaroksabanem. Wyniki niniejszej analizy wskazują na brak różnic pomiędzy edoksabanem i rywaroksabanem w zakresie częstości występowania pierwszego poważnego lub klinicznie istotnego, innego niż poważne krwawienia w całkowitej populacji pacjentów i są tożsame z wynikami opracowań wtórnych. W przypadku częstości występowania poważnych krwawień wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wskazują na brak różnic pomiędzy edoksabanem a rywaroksabanem, natomiast wyniki niniejszej analizy wskazują na wyższą częstość występowania poważnego krwawienia ogółem w grupie edoksabanu w zakresie miary bezwzględnej. Wyniki w zakresie miary względnej nie uzyskały znamienności statystycznej.

10 Ograniczenia

Niniejsza analiza podlega kilku ograniczeniom.

Podstawowym ograniczeniem jest dostępność wyników dla edoksabanu pochodzących z wyłącznie jednego, randomizowanego badania klinicznego porównującego stosowanie edoksabanu i warfaryny w populacji dorosłych pacjentów z ostrą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz danych oraz rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono innych badań, w tym obserwacyjnych, dot. analizowanej interwencji i populacji pacjentów. Niemniej, liczebność pacjentów włączonych do odnalezionego badania jest bardzo duża – 8292 pacjentów, podczas gdy do obu zidentyfikowanych badań dla dabigatranu (RE-COVER i RE-COVER II) włączono łącznie zaledwie 5153 pacjentów. Można stwierdzić zatem, że mimo iż wyniki dot. stosowania edoksabanu dostępne są z tylko jednego badania, to badanie Hokusai-VTE stanowi dobre i wiarygodne źródło danych dot. ocenianej interwencji.

Kolejnym ograniczeniem jest brak badań bezpośrednio porównujących edoksaban z dabigatranem lub rywaroksabanem, i tym samym konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Należy mieć na uwadze, że wyniki porównań pośrednich obarczone są większym ryzykiem błędu niż wyniki badań bezpośrednio porównujących interwencje. W niniejszej analizie porównania pośrednie edoksabanu z dabigatranem i rywaroksabanem prowadzone są w oparciu o wyniki pochodzące z randomizowanych badań klinicznych, a zatem najlepszych dostępnych danych.

Ograniczeniem analizy jest również dostępność badań dla rywaroksabanu, które zostały przeprowadzone w populacji pacjentów wyłącznie z zakrzepicą żył głębokich lub wyłącznie z zatorowością płucną. Dostępne badanie dla edoksabanu przeprowadzone zostało w populacji pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, a zatem w populacji łączonej (ZŻG i ZP). Tym samym w celu porównania edoksabanu i rywaroksabanu niezbędne jest przeprowadzenie metaanalizy wyników z badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE dla rywaroksabanu. Oznacza to, że wiarygodne porównanie pośrednie możliwe jest wyłącznie dla punktów końcowych raportowanych w obu badaniach dla rywaroksabanu – w przypadku, gdy dany punkt końcowy analizowano wyłącznie w jednym z badań porównanie pośrednie obarczone jest dodatkowym ryzykiem błędu wynikającym z różnicy w populacji pacjentów włączonych do badań dla poszczególnych interwencji.

Należy również zauważyć, że wśród badań zidentyfikowanych dla rywaroksabanu nie ma badań zaprojektowanych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ww. leku w populacji pacjentów z profilaktyką wtórną ZP. Od 1 maja 2016 r. rywaroksaban refundowany jest wyłącznie w leczeniu ZŻG oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP po ostrej ZŻG u osób powyżej 18. roku życia. Tym samym nie jest refundowany w leczeniu ZP i nie stanowi w tej populacji pacjentów komparatora dla edoksabanu. Zidentyfikowane badanie EINSTEIN-PE nie wyróżnia subpopulacji pacjentów z profilaktyką wtórną – w badaniu przedstawiono wyniki łączone dot. leczenia i profilaktyki ZP. Niemniej, jest to jedyne dostępne

badanie dot. pacjentów z ZP, w związku z czym w niniejszej analizie zdecydowano się na wykorzystanie wyników łączonych, pochodzących z tego badania.

Porównania pośrednie edoksabanu z rywaroksabanem przeprowadzono w oparciu o wspólny komparator, tj. VKA, przy czym w badaniu Hokusai-VTE oceniano edoksaban w porównaniu z warfaryną, zaś w badaniach EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Polskie wytyczne dot. profilaktyki i leczenia ŻChZZ [PWPiLŻ-ChZZ 2012] nie wyróżniają acenokumarolu lub warfaryny jako preferowanego VKA. Wskazują natomiast na podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne obu leków oraz taką samą skuteczność w zapobieganiu incydentom zakrzepowym. Przyjęto zatem założenie, że leki te są równorzędne i w niniejszej analizie traktowano je jako jeden komparator (VKA). Wydaje się, że podejście to nie stanowi istotnego ograniczenia analizy w zakresie przeprowadzonych porównań pośrednich.

Pewnym ograniczeniem analizy są również różnice w horyzoncie czasowym badań włączonych do niniejszego przeglądu. Całkowity okres obserwacji w badaniu dla edoksabanu wynosił 12 miesięcy, przy czym zdarzenia sercowo-naczyniowe oceniano również w trakcie wizyty po 30 dniach od zakończenia badania. Podobnie prowadzone były badania dla rywaroksabanu. Natomiast czas obserwacji w badaniach dla dabigatranu był znacznie krótszy i wynosił 6 miesięcy, przy czym niektóre z punktów końcowych oceniano również po 30 dniach od zakończenia całkowitego okresu badania. Tym samym wyniki porównania pośredniego edoksabanu z dabigatranem obarczone są dodatkowym ryzykiem błędu ze względu na znaczną różnicę w czasie obserwacji pacjentów. Skumulowane ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w dłuższym okresie jest nie mniejsze niż ryzyko w okresie krótszym, a zatem wyniki porównania pośredniego mogą niesłusznie wskazywać na większe korzyści związane z terapią dabigatranem niż edoksabanem wyłącznie ze względu na różnice w czasie obserwacji w poszczególnych badaniach. Z tego względu wyniki wszelkich porównań pośrednich edoksabanu z dabigatranem należy interpretować z ostrożnością.

Ograniczeniem niniejszej analizy są również różnice w sposobie raportowania wyników w poszczególnych badaniach. W badaniu Hokusai-VTE wyniki raportowano w całkowitym okresie badania, w okresie stosowania leczenia lub w ciągu 30 dni po zakończeniu całkowitego okresu badania. W badaniach dla dabigatranu i rywaroksabanu wyniki raportowano w całkowitym okresie badania lub po upływie dodatkowych 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie pośrednie wyników uzyskanych dla tego samego punktu końcowego w różnych okresach związane jest z ryzykiem wystąpienia błędu, w związku z czym wyniki takich porównań interpretowano z ostrożnością.

11 Wnioski

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania edoksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wyników badań pierwotnych można stwierdzić, że oceniana interwencja jest podobna w zakresie skuteczności do terapii dabigatranem, rywaroksabanem i antagonistami witaminy K. Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na porównywalny profil edoksabanu oraz dabigatranu i rywaroksabanu. Wyniki porównań wskazują również na lepszy profil bezpieczeństwa w przypadku terapii edoksabanem niż VKA, co związane jest z m.in. niższą częstością występowania krwawień w grupie edoksabanu.

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych są tożsame z wynikami niniejszego raportu. W szczególności potwierdzają porównywalny profil skuteczności oraz lepszy profil bezpieczeństwa edoksabanu w porównaniu z warfaryną. Potwierdzają również wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy dla porównania profilu skuteczności oraz bezpieczeństwa edoksabanu z dabigatranem i rywaroksabanem.

12 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

12.1 Edoksaban

Tab. 98. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla edoksabanu – data ostatniego przeszukiwania: 21.03.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Embolism and Thrombosis"[Mesh]	189 466
#2	"Pulmonary Embolism"[Mesh]	33 534
#3	"Thromboembolism"[Mesh]	46 955
#4	"Venous Thrombosis"[Mesh]	47 771
#5	"Venous Thromboembolism"[Mesh]	6007
#6	"Embolism and Thrombosis" [tw]	9395
#7	"Pulmonary Embolisms" [tw]	494
#8	"Pulmonary Embolism" [tw]	43 248
#9	Thromboembolisms [tw]	285
#10	Thromboembolism [tw]	43 011
#11	"Thrombosis Venous" [tw]	48
#12	"Thromboses Venous" [tw]	1
#13	Phlebothrombosis [tw]	510
#14	Phlebothromboses [tw]	41
#15	"Vein Thrombosis" [tw]	20 349
#16	"Vein Thromboses" [tw]	535
#17	"Thromboses Deep-Vein" [tw]	0
#18	"Thrombosis Deep-Vein" [tw]	8
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	208 555
#20	"edoxaban" [Supplementary Concept]	175
#21	edoxaban [tw]	547
#22	Lixiana [tw]	9
#23	DU-176b [tw]	24
#24	#20 OR #21 OR #22 OR #23	560
#25	#19 AND #24	303

Tab. 99. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla edoksabanu – data ostatniego przeszukiwania: 21.03.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'embolism and thrombosis'/exp OR 'embolism and thrombosis'	395 487
#2	'pulmonary embolism'/exp OR 'pulmonary embolism'	77 659
#3	'thromboembolism'/exp OR 'thromboembolism'	399 032
#4	'venous thrombosis'/exp OR 'venous thrombosis'	110 087
#5	'venous thromboembolism'/exp OR 'venous thromboembolism'	116 501
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	404 485
#7	'edoxaban'/exp OR 'edoxaban'	1586
#8	lixiana	50
#9	'du-176b'	193
#10	#7 OR #8 OR #9	1588
#11	#6 AND #10	1195

Tab. 100. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla edoksabanu – data ostatniego przeszukiwania: 21.03.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Embolism and Thrombosis] explode all trees	6346
#2	MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees	984
#3	MeSH descriptor: [Thromboembolism] explode all trees	1894
#4	MeSH descriptor: [Venous Thrombosis] explode all trees	2448
#5	MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees	515
#6	Embolism and Thrombosis	2531
#7	Pulmonary Embolisms	50
#8	Pulmonary Embolism	2848
#9	Thromboembolisms	48
#10	Thromboembolism	4479
#11	Thrombosis Venous	4266
#12	Thromboses Venous	201
#13	Phlebothrombosis	16
#14	Phlebothromboses	0
#15	Vein Thrombosis	4426
#16	Vein Thromboses	178
#17	Thromboses Deep-Vein	139
#18	Thrombosis Deep-Vein	3409
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	12 740
#20	edoxaban	128
#21	Lixiana	9
#22	DU-176b	24
#23	#20 OR #21 OR #22	141
#24	#19 AND #23	85
	Cochrane Reviews	23
	Other Reviews	3
	Trials	56
	Methods Studies	0
	Technology Assessments	3
	Economic Evaluations	0
	Cochrane Groups	0

12.2 Komparatory

Tab. 101. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (VKA jako wspólny komparator) – data ostatniego przeszukiwania: 04.04.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Embolism and Thrombosis"[Mesh]	189 791
#2	"Pulmonary Embolism"[Mesh]	33 581
#3	"Thromboembolism"[Mesh]	47 045
#4	"Venous Thrombosis"[Mesh]	47 847
#5	"Venous Thromboembolism"[Mesh]	6053
#6	"Embolism and Thrombosis" [tw]	9395
#7	"Pulmonary Embolisms" [tw]	495
#8	"Pulmonary Embolism" [tw]	43 320
#9	Thromboembolisms [tw]	286
#10	Thromboembolism [tw]	43 102
#11	"Thrombosis Venous" [tw]	48
#12	"Thromboses Venous" [tw]	1
#13	Phlebothrombosis [tw]	511
#14	Phlebothromboses [tw]	41
#15	"Vein Thrombosis" [tw]	20 412
#16	"Vein Thromboses" [tw]	536
#17	"Thromboses Deep-Vein" [tw]	0
#18	"Thrombosis Deep-Vein" [tw]	8
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	208 915
#20	"Dabigatran"[Mesh]	1589
#21	dabigatran [tw]	2966
#22	Pradaxa [tw]	105
#23	"BIBR 1048" [tw]	14
#24	#20 OR #21 OR #22 OR #23	2972
#25	"Rivaroxaban"[Mesh]	1267
#26	rivaroxaban [tw]	2515
#27	Xarelto [tw]	93
#28	"BAY 59-7939" [tw]	26
#29	"BAY 59 7939" [tw]	26
#30	"BAY 597939" [tw]	0
#31	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	2520
#32	#24 OR #31	4065
#33	"Warfarin"[Mesh]	15 875
#34	Warfarin [tw]	23 966
#35	Coumadine [tw]	17
#36	Warfant [tw]	0
#37	Coumadin [tw]	969
#38	Marevan [tw]	15
#39	Aldocumar [tw]	2
#40	Tedicumar [tw]	0
#41	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	24 386
#42	"Acenocoumarol"[Mesh]	1178
#43	Acenocoumarol [tw]	1473
#44	Nicoumalone [tw]	34
#45	Acenocoumarin [tw]	57

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#46	Sinthrome [tw]	1
#47	Synthrom [tw]	0
#48	Syncoumar [tw]	8
#49	Syncumar [tw]	37
#50	Sinkumar [tw]	2
#51	Sintrom [tw]	125
#52	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	1517
#53	"Vitamin K/agonists"[Mesh]	3
#54	"Vitamin K/antagonists and inhibitors"[Mesh]	1916
#55	vitamin K antagonist [tw]	1169
#56	vitamin K agonist [tw]	2
#57	VKA [tw]	877
#58	#53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	3071
#59	#41 OR #52 OR #58	27 648
#60	#32 AND #59	1944
#61	#19 AND #60	895
#62	#61 Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial	72

Tab. 102. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (VKA jako wspólny komparator) – data ostatniego przeszukiwania: 04.04.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'embolism and thrombosis'/exp OR 'embolism and thrombosis'	396 861
#2	'pulmonary embolism'/exp OR 'pulmonary embolism'	77 900
#3	'thromboembolism'/exp OR 'thromboembolism'	400 414
#4	'venous thrombosis'/exp OR 'venous thrombosis'	110 403
#5	'venous thromboembolism'/exp OR 'venous thromboembolism'	116 911
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	405 876
#7	'dabigatran'/exp OR 'dabigatran'	8561
#8	'rivaroxaban'/exp OR 'rivaroxaban'	7678
#9	#7 OR #8	11 309
#10	'warfarin'/exp OR 'warfarin'	75 515
#11	'acenocoumarol'/exp OR 'acenocoumarol'	5325
#12	'vitamin k antagonist'/exp OR 'vitamin k antagonist'	9521
#13	'vka'	1937
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	84 706
#15	#9 AND #14	7051
#16	#6 AND #15	4767
#17	#16 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim	648

Tab. 103. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (VKA jako wspólny komparator) – data ostatniego przeszukiwania: 04.04.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Embolism and Thrombosis] explode all trees	6349
#2	MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees	984
#3	MeSH descriptor: [Thromboembolism] explode all trees	1895
#4	MeSH descriptor: [Venous Thrombosis] explode all trees	2449
#5	MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees	516
#6	Embolism and Thrombosis	2563
#7	Pulmonary Embolisms	50
#8	Pulmonary Embolism	2860
#9	Thromboembolisms	48
#10	Thromboembolism	4517
#11	Thrombosis Venous	4289
#12	Thromboses Venous	202
#13	Phlebothrombosis	16
#14	Phlebothromboses	0
#15	Vein Thrombosis	4461
#16	Vein Thromboses	181
#17	Thromboses Deep-Vein	140
#18	Thrombosis Deep-Vein	3436
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	12 804
#20	dabigatran	424
#21	Pradaxa	21
#22	BIBR 1048	13
#23	#20 OR #21 OR #22	431
#24	rivaroxaban	523
#25	Xarelto	21
#26	BAY 59-7939	29
#27	BAY 59 7939	29
#28	BAY 597939	7
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	532
#30	#23 OR #29	819
#31	Warfarin	3334
#32	Coumadine	4
#33	Warfant	12
#34	Coumadin	156
#35	Marevan	23
#36	Aldocumar	11
#37	Tedicumar	11
#38	#31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	3389
#39	Acenocoumarol	265
#40	Nicoumalone	15
#41	Acenocoumarin	13
#42	Sinthrome	12
#43	Synthrom	0
#44	Syncoumar	0
#45	Syncumar	1
#46	Sinkumar	0
#47	Sintrom	16

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#48	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	281
#49	vitamin K antagonist	291
#50	vitamin K agonist	38
#51	VKA	164
#52	#49 OR #50 OR #51	384
#53	#38 OR #48 OR #52	3766
#54	#30 AND #53	415
#55	#19 AND #54	208
	Cochrane Reviews	42
	Other Reviews	12
	Trials	142
	Methods Studies	0
	Technology Assessments	0
	Economic Evaluations	12
	Cochrane Groups	0

13 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

13.1 Badania pierwotne – edoksaban

Tab. 104. Badania pierwotne włączone do przeglądu – edoksaban.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Hokusai-VTE	Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban Versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous thromboembolism. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2013;369(15):1406-1415.
		Errata. Edoxaban Versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous thromboembolism (New England Journal of Medicine (2013) 369, (1406-1415)). <i>New England Journal of Medicine</i> . 2014;370(4):390.
		Buller H, Raskob GR, Meyer G, et al. Heparin or No Heparin in the Initial Treatment of Venous thromboembolism. <i>European Heart Journal</i> . 2014;35:70.
		Brekelmans M, Bleker S, Bauersachs R, et al. Clinical Impact and Course of Major Bleeding with Edoxaban Vs. Vitamin K Antagonists. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2015;13:170-171.
		Nakamura M, Wang YQ, Wang C, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban for Treatment of Venous thromboembolism: A Subanalysis of East Asian Patients in the Hokusai-VTE Trial. <i>Journal of thrombosis and haemostasis</i> . 2015;13(9):1606-1614.
		Niebecker R, Jönsson S, Karlsson MO, et al. Population Pharmacokinetics of Edoxaban in Patients with Symptomatic Deep-Vein Thrombosis and/or Pulmonary embolism - the Hokusai-VTE Phase 3 Study. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> . 2015;80(6):1374-1387.
		Raskob G, Buller H, Prins M, et al. Edoxaban for the Long-Term Treatment of Venous thromboembolism: Rationale and Design of the Hokusai-Venous thromboembolism Study - Methodological Implications for Clinical Trials. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2013;11(7):1287-1294.
		Raskob GE, Buller H, Angchaisuksiri P, et al. Edoxaban for Long-Term Treatment of Venous thromboembolism in Cancer Patients. <i>Blood</i> . 2013;122(21).
		Sprynger M. Hokusai-VTE: Edoxaban Versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous thromboembolism. <i>Revue Medicale de Liege</i> . 2013;68(10):548-551.
		Thomé S. Acp Journal Club. Edoxaban Was Noninferior to Warfarin for Preventing Recurrent Venous thromboembolism, with Less Bleeding. <i>Annals of internal medicine</i> . 2014;160(2):JC4.

13.2 Badania pierwotne – komparatory

Tab. 105. Badania pierwotne włączone do przeglądu – komparatory.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
dabigatran		
1	RE-COVER	Dahl OE, Huisman MV. Dabigatran Etxilate: Advances in Anticoagulation Therapy. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2010;8(6):771-774.
		Prandoni P, Taher A. Insights from the Dabigatran Versus Warfarin Trial in Patients with Venous Thrombo-embolism (the RE-COVER Trial). Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2010;11(6):1035-1037.
		Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2009;361(24):2342-2352.
		Sullivan P, Fraessdorf M, Feuring M, et al. Health-Related Quality of Life after Venous Thromboembolism. Value in Health. 2011;7:A384.
2	RE-COVER II	Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, et al. A Randomized Trial of Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (RE-COVER II). Blood. 2011;118:21.
	RE-COVER I RE-COVER II	Festa M, Schulman S, Eriksson H, et al. Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran or warfarin: A pooled analysis of efficacy data from RECOVER and RE-COVER II. Italian Journal of Medicine. 2015;9(SUPPL. 2):38.
		Festa M, Schulman S, Eriksson H, et al. Influence of age and renal function on efficacy and safety of dabigatran versus warfarin for the treatment of acute venous thromboembolism: A pooled analysis of RE-COVER™ and RE-COVER™ II. Italian Journal of Medicine. 2015;9(SUPPL. 2):38.
		Majeed A, Goldhaber SZ, Kakkar A, et al. Bleeding Events with Dabigatran or Warfarin in Patients with Venous Thromboembolism. Thrombosis and Haemostasis. 2016;115(2):291-298.
		Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. Circulation. 2013;128(21):2325-32.
		Schulman S, Eriksson H, Goldhaber SZ, et al. Safety of dabigatran vs. warfarin for acute venous thromboembolism: Pooled analyses of RE-COVER and RE-COVER II. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11(SUPPL. 2):225-226.
		Schulman S, Eriksson H, Goldhaber SZ, et al. Influence of renal function on the efficacy and safety of dabigatran versus warfarin for the treatment of acute venous thromboembolism: A pooled analysis from RE-cover and RE-cover II. Blood. 2013;122:21.
		Schulman S, Eriksson H, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran or warfarin: A pooled analysis of efficacy data from RE-COVER and RE-COVER II. European Heart Journal. 2014;35(SUPPL. 1):990.
		Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism with Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. Circulation. 2014;129(7):764-772.
		Schulman S, Eriksson H, Kakkar A, et al. Net clinical benefit of dabigatran versus warfarin in prevention of recurrent venous thromboembolism: A pooled analysis of RE-COVER and RE-COVER II. Journal of thrombosis and haemostasis. 2015;13(SUPPL. 2):644-645.
		Schulman S, Goldhaber S, Kearon C, et al. Dabigatran or Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Antiphospholipid Syndrome. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13(SUPPL. 2):985.
rywaroksaban		
3	EINSTEIN-DVT	Bamber L, Wang MY, Prins MH, et al. Patient-Reported Treatment Satisfaction with Oral Rivaroxaban Versus Standard Therapy in the Treatment of Acute Symptomatic Deep-vein Thrombosis. Thrombosis and Haemostasis. 2013;110(4):732-741.
		Cheung W, Middeldorp S, Prins MP, et al. Post Thrombotic Syndrome in Patients Treated with Rivaroxaban or Enoxaparin/Vitamin K antagonists for Acute Deep Vein Thrombosis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13(SUPPL. 2):219-22.
		Prins MH, Lensing AWA, Raskob GE, et al. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism During Vitamin K antagonist Treatment in Relation to Time in Therapeutic Range in Patients with Deep Vein Thrombosis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9(SUPPL. 2):861.
		Prins MH, Lensing AWA, Wells P, et al. The relative efficacy of rivaroxaban vs. vitamin K antagonists (VKA) in relation to time in therapeutic range (TTR) in patients with deep vein thrombosis (DVT). Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9(SUPPL. 2):858.
		Prins MH, Prandoni P, Lensing AW, et al. The EINSTEIN DVT study: Does localization of the initial DVT affect the occurrence of recurrent VTE while patients are on anticoagulation? Blood. 2011;118:21.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Verhamme P, Lensing AWA, Jacobson B, et al. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding in Fragile Patients with Deep Vein Thrombosis. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2011;9(SUPPL. 2):858-859.
		Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. <i>The New England journal of medicine</i> . 2010;363:2499-2510.
		Buller HR. Oral Rivaroxaban for the Acute and Continued Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. <i>The EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-Extension Study</i> . <i>Blood</i> . 2010;116:21.
		* Cano SJ, Lamping DL, Bamber L, et al. The Anti-Clot Treatment Scale (ACTS) in clinical trials: cross-cultural validation in venous thromboembolism patients. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> . 2012;10:120.
4	EINSTEIN-PE	Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary embolism. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2012;366(14):1287-1297.
		Prins MH, Bamber L, Cano SJ, et al. Patient-Reported Treatment Satisfaction with Oral Rivaroxaban Versus Standard Therapy in the Treatment of Pulmonary embolism; Results from the EINSTEIN PE Trial. <i>Thrombosis Research</i> . 2015;135(2):281-288.
		Fermann GJ, Erkens PM, Prins MH, et al. Treatment of Pulmonary embolism with Rivaroxaban: Outcomes by Simplified Pulmonary embolism Severity Index Score from a Post Hoc Analysis of the EINSTEIN PE Study. <i>Academic emergency medicine</i> . 2015;22(3):299-307.
		van Es J, Douma RA, Kamphuisen PW, et al. Clot Resolution after 3 Weeks of Anticoagulant Treatment for Pulmonary embolism: Comparison of Computed Tomography and Perfusion Scintigraphy. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2013;11(4):679-685.
	EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE	Bauersachs R, Lensing AWA, Pap A, et al. No Need for a Rivaroxaban Dose Reduction in Renally Impaired Patients with Symptomatic Venous Thromboembolism. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2013;11(SUPPL. 2):30-31.
		Bookhart BK, Haskell L, Bamber L, et al. Length of stay and economic consequences with rivaroxaban vs enoxaparin/vitamin K antagonist in patients with DVT and PE: findings from the North American EINSTEIN clinical trial program. <i>Journal of Medical Economics</i> . 2014;17(10):691-695.
		Kline JA, Jimenez D, Courtney DM, et al. Use of the Riete 2008 Bleeding Score to Identify Patients at Low Risk for Major Bleeding in Patients Treated with Rivaroxaban. <i>Academic Emergency Medicine</i> . 2015;22:(5 SUPPL. 1):S162.
		Martinelli I, Lensing AW, Beyer-Westendorf J, et al. Hormonal Therapy and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Women Receiving Anticoagulant Treatment. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2015;13(SUPPL. 2):8.
		Prandoni P, Prins MH, Cohen AT, et al. Use of prestudy heparin did not influence the efficacy and safety of rivaroxaban in patients treated for symptomatic venous thromboembolism in the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies. <i>Academic emergency</i> . 2015;22(2):142-149.
		Prins MH, Erkens PGM, Lensing AWA. Incidence of recurrent venous thromboembolism in patients following completion of the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2013;11(SUPPL. 2):257.
		van Bellen B, Bamber L, Correa de Carvalho F, et al. Reduction in the Length of Stay with Rivaroxaban as a Single-Drug Regimen for the Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary embolism. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2014;30(5):829-837.
		Wang, Y., C. Wang, et al. (2013) Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Deep-vein Thrombosis and Pulmonary embolism in Chinese Patients: A Subgroup Analysis of the EINSTEIN Dvt and Pe Studies. <i>Thrombosis Journal</i>
		Wells, P. S., M. Gebel, et al. (2014) Influence of Statin Use on the Incidence of Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding in Patients Receiving Rivaroxaban or Standard Anticoagulant Therapy. <i>Thrombosis Journal</i>
		* Cohen AT, Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> . 2012; 107(6):1035-43.
		* Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. <i>Thrombosis Journal</i> . 2013;11(1):21.

* publikacje włączone z referencji odnalezionych doniesień.

13.3 Opracowania wtórne

Tab. 106. Opracowania wtórne włączone do przeglądu – edoksaban.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Opracowania wtórne		
1	Caldeira 2015a	Caldeira D, Barra M, Ferreira A, et al. Systematic Review with Meta-Analysis: The Risk of Major Gastrointestinal Bleeding with Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> . 2015;42(11-12):1239-1249.
2	Caldeira 2015b	Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Major Bleeding-Related Fatality in Patients with Atrial fibrillation and Venous thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Heart</i> . 2015;101(15):1204-1211.
3	Castellucci 2014a	Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Clinical and Safety Outcomes Associated with Treatment of Acute Venous thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> . 2014;312(11):1122-1135.
		Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Efficacy and Safety Outcomes of Treatment of Acute Venous thromboembolism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2014;12:14-15.
4	Chai-Adisaksopha 2014a	Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, et al. The Impact of Bleeding Complications in Patients Receiving Target-specific Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Blood</i> . 2014;124(15):2450-2458.
5	Chai-Adisaksopha 2015	Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, et al. Mortality Outcomes in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2015;13(11):2012-2020.
6	Cohen 2015b	Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, et al. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>PLoS ONE</i> . 2015;10(12):e0144856.
		Cohen AT, Batson S, Hamilton M, et al. Comparison of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Edoxaban in the Acute Treatment and Prevention of Venous thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Value in Health</i> . 2015;18(3):A132.
7	Devabhakthuni 2015	Devabhakthuni S, Yoon CH, Pincus KJ. Review of the Target-specific Oral Anticoagulants in Development for the Treatment and Prevention of Venous thromboembolism. <i>Journal of Pharmacy Practice</i> . 2015;pii: 0897190014568388.
8	Di Minno 2015a	Di Minno MN, Lupoli R, Di Minno A, et al. Effect of Body Weight on Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Patients with Acute Venous thromboembolism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Annals of Medicine</i> . 2015;47(1):61-68.
9	Di Minno 2015b	Di Minno MN, Ambrosino P, Lupoli R, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Unprovoked Venous thromboembolism: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. <i>Blood Transfusion</i> . 2015;13(3):391-395.
10	Gómez-Outes 2014b	Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, et al. Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Acute Venous thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Thrombosis Research</i> . 2014;134(4):774-782.
11	Kakkos 2014	Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary Prevention of Venous thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase Iii Trials. <i>European Journal of Vascular and Endovascular Surgery</i> . 2014;48(5):565-575.
12	Kang 2014	Kang N, Sobieraj DM. Indirect Treatment Comparison of New Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous thromboembolism. <i>Thrombosis Research</i> . 2014;133(6):1145-1151.
13	Larsen 2014	Larsen TB, Nielsen PB, Skjøth F, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and the Treatment of Venous thromboembolism in Cancer Patients: A Semi Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Efficacy Outcomes. <i>PLoS ONE</i> . 2014;9(12):e114445.
14	Li 2014	Li S, Liu B, Xu D, et al. Bleeding Risk and Mortality of Edoxaban: A Pooled Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>PLoS ONE</i> . 2014;9(4):e95354.
15	Loffredo 2015a	Loffredo L, Perri L, Del Ben M, et al. New Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous thromboembolism: Are They Safer Than Vitamin K Antagonists? A Meta-Analysis of the Interventional Trials. <i>Internal and Emergency Medicine</i> . 2015;10(4):499-506.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
16	Mantha 2015	Mantha S, Ansell J. Indirect Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban for the Treatment of Acute Venous thromboembolism. <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i> . 2014;39(2):155-65.
17	Metzger 2015	Metzger A, Nagaraj T. New Oral Anticoagulants: Clinical Parameters and Uses in Practice. <i>Consultant Pharmacist</i> . 2015;30(6):329-345.
18	Minor 2015	Minor C, Tellor KB, Armbruster AL. Edoxaban, a Novel Oral Factor Xa inhibitor. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2015;49(7):843-850.
19	Morrill 2015	Morrill AM., Ge D, Willett KC. Dosing of Target-specific Oral Anticoagulants in Special Populations. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2015;49(9):1031-1045.
20	Robertson 2015a	Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral Direct Thrombin Inhibitors or Oral Factor Xa inhibitors for the Treatment of Deep vein thrombosis. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2015;6:CD010956.
21	Robertson 2015b	Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral Direct Thrombin Inhibitors or Oral Factor Xa inhibitors for the Treatment of Pulmonary embolism. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2015;12:CD010957.
22	Sardar 2015	Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ, et al. Risk of Major Bleeding in Different Indications for New Oral Anticoagulants: Insights from a Meta-Analysis of Approved Dosages from 50 Randomized Trials. <i>International Journal of Cardiology</i> . 2015;179:279-287.
23	Sharma 2015	Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial fibrillation and Secondary Prevention of Venous thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Circulation</i> . 2015;132(3):194-204.
24	Shirley 2015	Shirley M, Dhillon S. Edoxaban: A Review in Deep vein thrombosis and Pulmonary embolism. <i>Drugs</i> . 2015;75(17):2025-2034.
25	Skaistis 2015	Skaistis J, Tagami T. Risk of Fatal Bleeding in Episodes of Major Bleeding with New Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS ONE</i> . 2015;10(9):e0137444.
26	Streiff 2016	Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, et al. Guidance for the Treatment of Deep vein thrombosis and Pulmonary embolism. <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i> . 2016;41(1):32-67.
27	Van der Hulle 2014	Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, et al. Effectiveness and Safety of Novel Oral Anticoagulants as Compared with Vitamin K Antagonists in the Treatment of Acute Symptomatic Venous thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2014;12(3):320-328.
28	Vedovati 2015	Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients with VTE and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Chest</i> . 2015;147(2):475-483.
		Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, et al. Novel Oral Anticoagulants for Patients with Venous thromboembolism and Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Thrombosis Research</i> . 2014;133:S222.
		Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, et al. Novel Oral Anticoagulants in Patients with Venous thromboembolism and Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>European Heart Journal</i> . 2014;35:863-864.
29	Wells 2014	Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of Venous thromboembolism. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> . 2014;311(7):717-728.
30	Wu 2014	Wu C, Alotaibi GS, Alsaleh K, et al. Case Fatality of Bleeding and Recurrent Venous thromboembolism During Initial Therapy with Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. <i>Thrombosis Research</i> . 2014;134(3):627-632.
Raporty HTA		
31	ERG 2015	Edwards SJ, Crawford F, Wakefield V, et al. Edoxaban for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism: A Single Technology Appraisal. <i>BMJ-TAG</i> , 2015.
		Edwards SJ, Van Velthoven MH, Crawford F. A Mixed Treatment Comparison (Mtc) to Compare the Efficacy of Anti-Thrombotic Agents in Treatment and Secondary Prevention of Venous thromboembolism (VTE) in Patients with Deep vein thrombosis (Dvt). <i>Value in Health</i> . 2015;18(7):A376.
21	IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Edoxaban – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. 2015. https://www.iqwig.de/download/A15-29_Edoxaban_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf , ostatni dostęp: 2016.07.08

14 Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

14.1 Badania pierwotne – edoksaban

Tab. 107. Prace wykluczone z opracowania – badania pierwotne (edoksaban). Publikacje zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego baz danych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Abramowicz M, Zuccotti G, Pflomm J-M. Edoxaban (Savaysa) - the Fourth New Oral Anticoagulant. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2015;314(1):76-77.	niewłaściwy typ publikacji (nie jest to badanie pierwotne)
2	Agno W. Results of the Pivotal Studies: The Hokusai-VTE Trial. Giornale Italiano di Cardiologia. 2014;15(12):17S-21S.	publikacja w j. włoskim
3	Bauer KA. Targeted Anti-Anticoagulants. New England Journal of Medicine. 2015;373(6):569-571.	niewłaściwy typ publikacji (edytorial)
4	Breen KA, Hunt BJ. The New Oral Anticoagulants. Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London. 2011;11(5):467-469.	niewłaściwy typ publikacji (conference summaries)
5	Costin J, Ansell J, Bakhru S, et al. The New Oral Anticoagulants: Clinical Use and Reversal Agent Developments. Vox Sanguinis. 2014;107:48.	niewłaściwy typ publikacji (nie jest to badanie pierwotne)
6	de Alvarenga Yoshida R, Yoshida WB, de Almeida Rollo H. New Anticoagulants for the Prophylaxis of Venous thromboembolism. Jornal Vascular Brasileiro. 2011;10(2):145-153.	publikacja w j. portugalskim
7	Haft JJ. Edoxaban Versus Warfarin for Venous thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2014;370(1):80.	niewłaściwy typ publikacji (korespondencja)
8	Heitman SJ, Mackay E, Hilsden RJ, et al. Novel Oral Anticoagulants: Is the Convenience Worth the Risk? Gastroenterology. 2013;145(1):42-45.	niewłaściwy typ publikacji (edytorial)
9	Hughes GJ, Hilas O. Edoxaban: An Investigational Factor Xa inhibitor. P and T. 2014;39(10):686-715.	niewłaściwy typ publikacji (nie jest to badanie pierwotne)
10	Hussar DA, Jacob J. Edoxaban Tosylate Monohydrate, Secukinumab, and Suvorexant. Journal of the American Pharmacists Association. 2015;55(5):563-567.	niewłaściwy typ publikacji (nie jest to badanie pierwotne)
11	Husted S, De Caterina R, Andreotti F, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (Noacs): No Longer New or Novel. Thrombosis and Haemostasis. 2014;111(5):781-782.	niewłaściwy typ publikacji (edytorial)
12	Innasimuthu AL, Kumar S, Akter S, et al. New Oral Anticoagulants: Great Promise for Therapeutic Advance but Great Knowledge Gaps Remain to Be Filled. Cardiology (Switzerland). 2013;126(1):41-49.	niewłaściwy typ publikacji (edytorial)
13	Konstantinides SV, Torbicki A. Management of Pulmonary embolism: Recent Evidence and the New European Guidelines. European Respiratory Journal. 2014;44(6):1385-1390.	niewłaściwy typ publikacji (edytorial)
14	Lugthart S, Leebeek FW. Direct Oral Anticoagulants: To Switch or Not to Switch? Netherlands Journal of Medicine. 2015;73(8):359-361.	niewłaściwy typ publikacji (edytorial)
15	Mumoli N, Cei M, Pesavento R, et al. Are Direct Oral Anticoagulants Equally Effective in Reducing Deep vein thrombosis and Pulmonary embolism? International Journal of Cardiology. 2015;187(1):645-647.	niewłaściwy typ publikacji (list)
16	Parasrampur D, Matsushima N, Chen S, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Edoxaban in End-Stage Renal Disease Subjects Undergoing Hemodialysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:255-256.	populacja pacjentów niezgodna z PICO (pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek)
17	Parasrampur D, A., T. Marbury, Matsushima N, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Edoxaban in End-Stage Renal Disease Subjects Undergoing Haemodialysis. Thrombosis and Haemostasis. 2015;113(4):719-727.	populacja pacjentów niezgodna z PICO (pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek)
18	Patel MR, Washam JB. Edoxaban and the Need for Outcomes-Based Noac Dosing. The Lancet. 2015;385(9984):2232-2233.	niewłaściwy typ publikacji (komentarz)

Lixiana® (edoxaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
19	Piazza G, Mani V, Grosso M, et al. A Randomized, Open-Label, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Edoxaban Monotherapy Versus Low-Molecular Weight Heparin/Warfarin in Patients with Symptomatic Deep vein thrombosis-Edoxaban Thrombus Reduction Imaging Study (Etris). <i>Circulation</i> . 2014;130(Suppl. 2):A12074.	dawkowanie niezgodne z ChPL; badanie dostępne wyłącznie w postaci abstraktu
20	Riva N, Ageno W. Which Patients with Venous thromboembolism Should Receive Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants? The Majority. <i>Blood Transfusion</i> . 2015;13(2):181-183.	niewłaściwy typ publikacji (debata)
21	Sciascia S, Hunt BJ. New Oral Anticoagulants in the Management of Venous thromboembolism: A Major Advance? <i>European Journal of Vascular and Endovascular Surgery</i> . 2014;48(5):487-488.	niewłaściwy typ publikacji (edytorial)
22	Senoo K, Lip GYH. Switching from a Vitamin K Antagonist to a Noac. <i>The Lancet Haematology</i> . 2015;2(4):e132-e133.	niewłaściwy typ publikacji (komentarz)
23	Sueta D, Kaikita K, Okamoto N, et al. A Novel Quantitative Assessment of Whole Blood Thrombogenicity in Patients Treated with a Non-Vitamin K Oral Anticoagulant. <i>International Journal of Cardiology</i> . 2015;197:98-100.	niewłaściwy typ publikacji (list)
24	Van Es N, Di Nisio M, Bleker SM, et al. Edoxaban for Treatment of Venous thromboembolism in Patients with Cancer: Rationale and Design of the Hokusai VTE-Cancer Study. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> . 2015;114(6):1268-1276.	protokół badania Hokusai VTE-cancer (brak wyników z badania)
25	Zahir H, Matsushima N, Halim A-B, et al. Edoxaban Administration Following Enoxaparin: A Pharmacodynamic, Pharmacokinetic, and Tolerability Assessment in Human Subjects. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> . 2012;108(1):166-175.	populacja pacjentów niezgodna z PICO (osoby zdrowe)

Tab. 108. Przegląd badań pierwotnych dla edoksabanu dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 07.06.2015. Badania wykluczone z przeglądu.

Numer badania (NCT)	Tytuł badania	Przyczyna wykluczenia
NCT00107900	Study of the Efficacy and Safety of DU-176b in Preventing Blood Clots in Patients Undergoing Total Hip Replacement	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT00398216	A Study of DU-176b in Preventing Blood Clots After Hip Replacement Surgery	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT00504556	A Study to Assess the Safety of a Potential New Drug in Comparison to the Standard Practice of Dosing With Warfarin for Non-valvular Atrial Fibrillation	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT00781391	Global Study to Assess the Safety and Effectiveness of Edoxaban (DU-176b) vs Standard Practice of Dosing With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation (EngageAFTIMI48)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT00806624	DU-176b Phase 2 Dose Finding Study in Subjects With Non-valvular Atrial Fibrillation	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT00829933	Late Phase 2 Study of DU-176b in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT01181102	A Phase 3 Study of DU-176b, Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Knee Arthroplasty	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT01181141	Study of DU-176b, Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Hip Fracture Surgery	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT01181167	A Study of DU-176b, Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Hip Arthroplasty	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT01203072	A Phase 2b Study of DU-176b, Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Knee Arthroplasty	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT01203098	A Phase 2b Study of DU-176b, Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Hip Arthroplasty	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT01588119	Register for New Oral Anticoagulants (NOAC)	Badanie na etapie rekrutacji pacjentów.
NCT01662908	A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multi-Center Study for the Evaluation of Efficacy and Safety of Edoxaban Monotherapy Versus Low Molecular Weight (LMW) Heparin/Warfarin in Subjects With Symptomatic Deep-Vein Thrombosis (eTRIS)	Badanie zakończone. Brak opublikowanych wyników.
NCT01722786	Reversal Agent Use in Patients Treated With Direct Oral Anticoagulants or Vitamin K Antagonists (RADOA)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT01802775	Edoxaban in Peripheral Arterial Disease (ePAD)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT01826266	Effects of a Double-Blind, Single Dose of PER977 Administered Alone, and Following a Single Dose of Edoxaban (PER977-P1)	Interwencja niezgodna z PICO.
NCT01857583	Safety and Pharmacokinetics Study of DU-176b Administered to Patients With Severe Renal Impairment Undergoing Orthopedic Surgery of The Lower Limbs	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT01857622	Safety and Pharmacokinetics Study of DU-176b Administered to Non-valvular Atrial Fibrillation With Severe Renal Impairment	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT01924065	Risk of Stroke and Silent Cerebrovascular Thromboembolism After Cardioversion of Atrial Fibrillation (AFTER-CV)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT01962545	Optimizing Antithrombotic Care in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary stEnt (OAC-ALONE) Study (OAC-ALONE)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02047565	A Two-part Study in Edoxaban-treated Healthy Subjects to Establish a Punch Biopsy Bleeding Model and to Evaluate the Effect of a 4-factor Prothrombin Complex Concentrate on Anticoagulation	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02072434	Edoxaban vs. Warfarin in Subjects Undergoing Cardioversion of Atrial Fibrillation (ENSURE-AF)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02073682	Cancer Venous Thromboembolism (VTE)	Badanie na etapie rekrutacji pacjentów.
NCT02206100	PK and PD of Single, Escalating Doses of PER977 Following Enoxaparin	Interwencja niezgodna z PICO.
NCT02207257	Study of PER977 Administered to Subjects With Steady State Edoxaban Dosing and Re-anticoagulation With Edoxaban	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.

Lixiana® (edoxaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Numer badania (NCT)	Tytuł badania	Przyczyna wykluczenia
NCT02219984	START-Register: Survey on Anticoagulated Patients Register	Badanie na etapie rekrutacji pacjentów.
NCT02221102	Edoxaban for TIA and Acute Minor Stroke	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02303431	Phase 1 Pediatric PK/PD Study	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02339415	Targeted Anticoagulation Therapy to Reduce Inflammation and Cellular Activation in Long-term HIV Disease (TACTICAL-HIV)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02339493	Electronic Alerts for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02353585	Novel Oral Anticoagulants in Stroke Patients (NOACISP)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02356432	Cerebral Microbleeds During NOACs or Warfarin Therapy in NVAf Patients With Acute Ischemic Stroke (CMB-NOW) (CMB-NOW)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02448901	Influence of Edoxaban on Coagulability and Thrombin Generation: An in Vitro Study Focusing on Thrombelastography	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02561897	Edoxaban or Warfarin Therapy In Cardiovascular Implantable Electrical Device Procedures in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation (ENTICED-AF)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02567461	Edoxaban in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy With Aspirin and Clopidogrel (EDOX-APT)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02607371	Anticoagulation Preference by AF Patients Study (PRISMA-AF)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02611635	AF Patient Preference Study (PRISMA-AF)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02618577	Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial High Rate Episodes (NOAH)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02666157	Comparison of Efficacy and Safety Among Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban in Non-Valvular Atrial Fibrillation (DARING-AF)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
NCT02744092	Direct Oral Anticoagulants (DOACs) Versus LMWH +/- Warfarin for VTE in Cancer (CANVAS)	Badanie na etapie przed rekrutacją pacjentów.

Tab. 109. Przegląd badań dla edoksabanu dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 07.06.2015. Badania wykluczone z przeglądu.

Numer badania (Eu-draCT)	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2008-004522-16	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER, MULTI-NATIONAL STUDY FOR EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY OF DU-176B VERSUS WARFARIN IN SUBJECTS WITH ATRIAL FIBRILLATION – Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation (ENGAGE-AF)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
2013-003148-21	A prospective, randomised, open-label, blinded endpoint evaluation (PROBE) parallel group study comparing edoxaban (DU-176b) with enoxaparin/warfarin followed by warfarin alone in subjects undergoing planned electrical cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
2012-003009-88	A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTER STUDY OF ADDING EDOXABAN OR CLOPIDOGREL TO ASPIRIN TO MAINTAIN PATENCY IN SUBJECTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE FOLLOWING FEMOROPLOPITEAL ENDOVASCULAR INTERVENTION-edoxaban in Peripheral Arterial Disease (ePAD)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
2014-004708-30	A PHASE 3B, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, BLIND EVALUATOR (PROBE) STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF (LMW) HEPARIN/EDOXABAN VERSUS DALTEPARIN IN VENOUS THROMBOEMBOLISM ASSOCIATED WITH CANCER	Badanie w toku. Brak opublikowanych wyników.
2006-000758-29	A PHASE IIB, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, DOUBLE BLIND, DOUBLE-DUMMY, MULTI-CENTER, MULTI NATIONAL, MULTIDOSE STUDY OF DU-176b COMPARED TO DALTEPARIN IN PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE UNILATERAL TOTAL HIP REPLACEMENT	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
2004-004415-29	A Phase IIa, multi-center, multi-national, open-label, dose ranging study of the efficacy, safety, and tolerability of oral DU-176b administered once or twice daily in the treatment of adult patients undergoing total hip arthroplasty.	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
2007-001271-11	A PHASE 2, RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER, MULTI-NATIONAL STUDY FOR THE EVALUATION OF SAFETY OF FOUR FIXED DOSE REGIMENS OF DU-176b IN SUBJECTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
2012-005410-19	Developing a Patient Model of Controlled, Radial Artery Access Site Bleeding for Deciding on Anticoagulation Reversal in Patients Treated by Systemic Anticoagulants.	Interwencja niezgodna z PICO.
2015-001785-26	Prospective, Open-label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor who Have Acute Major Bleeding (ANNEXA-4).	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.
2014-003890-40	Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of an uninterrupted periprocedural anticoagulation strategy (The RE-CIRCUIT Trial)	Populacja pacjentów niezgodna z PICO.

14.2 Badania pierwotne – komparatory

Tab. 110. Prace wykluczone z opracowania – badania pierwotne (komparatory).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Dabigatran as Effective as Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism. Australian Journal of Pharmacy. 2010;91(1080):82.	brak dostępu do pełnego tekstu
2	Stop Press Focus on Re-cover Study. Cardiovascular Journal of Africa. 2010;21(1):59-60.	niewłaściwy typ publikacji (nie jest to RCT)
3	Abdulsattar Y, Bhambri R, Nogid A. Rivaroxaban (Xarelto) for the Prevention of Thromboembolic Disease: An inside Look at the Oral Direct Factor Xa Inhibitor. P and T. 2009;34(5): 238-244	niewłaściwy typ publikacji (nie jest to RCT)
4	Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. Circulation. 2007;116(2):180-187.	dawkowanie niezgodne z ChPL
5	Buller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. A Dose-Ranging Study Evaluating Once-Daily Oral Administration of the Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in the Treatment of Patients with Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis: The EINSTEIN-DVT Dose-Ranging Study. Blood. 2008;112(6):2242-2247.	dawkowanie niezgodne z ChPL
6	Cully M. Long-Term Dabigatran Therapy Reduces the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. Nature Reviews Cardiology. 2013;10(5):240.	niewłaściwy typ publikacji
7	De Alba DA, Serrano-Lozano JA, Gutiérrez-Díaz CA. Randomized Clinical Trial of Rivaroxaban in the Prevention of Post-Thrombotic Syndrome. Revista Mexicana de Angiología. 2015;43(3):109-115.	publikacja w j. hiszpańskim
8	Eikelboom JE, Weitz JI. Dabigatran Etxilate for Prevention of Venous Thromboembolism. Thrombosis and Haemostasis. 2009;101(1):2-4.	niewłaściwy typ publikacji (nie jest to RCT)
9	Heinzel S. Acute Thromboembolisms: Dabigatran in Comparison to Warfarin Is Just as Effective and Tolerated. Krankenhauspharmazie. 2010;31(2):85.	brak dostępu do pełnego tekstu
10	Heinzel S. Acute Thromboembolisms: Dabigatran Is Comparatively as Effective and Tolerated as Warfarin. Arzneimitteltherapie. 2010;28(2):68-69.	brak dostępu do pełnego tekstu
11	Ho K. Milestone results in RE-COVER™ study - Novel oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate - As effective as well-controlled warfarin with less bleeding in treatment of acute venous thromboembolism. Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia. 2009;15(2):35-36.	brak dostępu do pełnego tekstu
12	Liakishev AA. Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. Results of the Re-cover Study. Kardiologia. 2010; 50(3):80-81.	publikacja w j. rosyjskim
13	Liebing T. Direct Thrombin Inhibition: Re-Volution™ Trial Program with Dabigatran. Krankenhauspharmazie. 2009;30(8):429-430.	niewłaściwy typ publikacji
14	Liem TK, DeLoughery TG. Randomised controlled trial: Extended-duration dabigatran is non-inferior to warfarin and more effective than placebo for symptomatic VTE. Evidence-Based Medicine. 2014;19(1):29.	niewłaściwa populacja pacjentów (wyłącznie profilaktyka wtórna ŻChZZ)
15	Matsuo H, Prins M, Lensing AWA, et al. Shortened Length of Hospital Stay with Rivaroxaban in Patients with Symptomatic Venous Thromboembolism in Japan: The J-EINSTEIN Pulmonary embolism and Deep Vein Thrombosis Program. Current Medical Research and Opinion. 2015;31(6):1057-1061.	dawkowanie niezgodne z ChPL
16	Osterweil N. Rivaroxaban Valid as Prophylaxis for Venous Thromboembolism. Oncology Report. 2011;JANUARY:44.	niewłaściwy typ publikacji (nie jest to RCT)
17	Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral Rivaroxaban after Symptomatic Venous Thromboembolism: The Continued Treatment Study (EINSTEIN-Extension Study). Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2011;9(7):841-844.	niewłaściwa populacja pacjentów (wyłącznie profilaktyka wtórna ŻChZZ)

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
18	Rosenberg DJ, Ansell J. Oral Rivaroxaban for Acute DVT, or Long Term for VTE, Is as Effective as Enoxaparin Followed by a Vitamin K antagonist for Preventing Recurrence, with No Increase in Bleeding Complications. <i>Evidence-Based Medicine</i> . 2011;16(5):139-140.	niewłaściwy typ publikacji (komentarz)
19	Sakamaki F. Prevention of Acute Pulmonary embolism. <i>Respiration and Circulation</i> . 2005;53(7):711-717.	publikacja w j. japońskim
20	Schulman S, Eriksson H, Goldhaber SZ, et al. Dabigatran or Warfarin for Extended Maintenance Therapy of Venous Thromboembolism. <i>Journal of thrombosis and haemostasis</i> . 2011;9(SUPPL. 2):731-732.	niewłaściwa populacja pacjentów (wyłącznie profilaktyka wtórna ŻChZZ)
21	Schulman S, Baanstra D, Eriksson H, et al. Dabigatran or Warfarin for Extended Maintenance Therapy of Venous Thromboembolism. <i>Journal of thrombosis and haemostasis</i> . 2011;9(SUPPL. 2):22.	niewłaściwa populacja pacjentów (wyłącznie profilaktyka wtórna ŻChZZ)
22	Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. <i>The New England journal of medicine</i> . 2013;368(8):709-718.	niewłaściwa populacja pacjentów (wyłącznie profilaktyka wtórna ŻChZZ)
23	Thijs A. Dabigatran Appears to Be Equal to Warfarin in Patients with Venous Thromboembolism. <i>Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde</i> . 2010;154(24):1170.	publikacja w j. holenderskim
24	Yamada N, Hirayama A, Maeda H, et al. Oral rivaroxaban for Japanese patients with symptomatic venous thromboembolism - the J-EINSTEIN DVT and PE program. <i>Thrombosis Journal</i> . 2015;13(1):2.	dawkowanie niezgodne z ChPL

14.3 Opracowania wtórne

Tab. 111. Prace wykluczone z opracowania – opracowania wtórne (edoksaban).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Anticoagulant - Edoxaban Tosilate. Manufacturing Chemist. 2010;81(9):22.	brak dostępu do pełnego tekstu
2	More on the Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants. Drug and Therapeutics Bulletin. 2014;52(2):17.	niewłaściwy typ publikacji
3	Abramowicz M, Zuccotti G, Pflomm J-M. Edoxaban (Savaysa) - the Fourth New Oral Anticoagulant. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2015;314(1):76-77.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
4	Adis Medical Writers. Beware of Hepatotoxicity Risk with New Oral Anticoagulants (NOACs). Drugs and Therapy Perspectives. 2016;32(3):113-118.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
5	Agnelli G, Becattini C, Franco L. New Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous thromboembolism. Best Practice and Research: Clinical Haematology. 2013;26(2):151-161.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
6	Agnelli G, Becattini C. Anticoagulant Treatment for Acute Pulmonary embolism: A Pathophysiology-Based Clinical Approach. European Respiratory Journal. 2015;45(4):1142-1149.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
7	Ahrens I, Lip GYH, Peter K. New Oral Anticoagulant Drugs in Cardiovascular Disease. Thrombosis and Haemostasis. 2010;104(1):49-60.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
8	Ahrens I, Bode C. Oral Anticoagulation with Edoxaban: Focus on Current Phase III Clinical Development. Hamostaseologie. 2012;32(3):212-215.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
9	Ahrens I, Peter K, Lip GYH, et al. Development and Clinical Applications of Novel Oral Anticoagulants. Part I. Clinically Approved Drugs. Discovery medicine. 2012;13(73):433-443.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
10	Akin M, Schäfer A, Akin I, et al. Use of New Oral Anticoagulants in the Treatment of Venous thromboembolism and Thrombotic Prophylaxis. Cardiovascular and Hematological Disorders - Drug Targets. 2015;15(2):92-96.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
11	Akl EA, Kahale LA, Barba M, et al. Anticoagulation for the Long-Term Treatment of Venous thromboembolism in Patients with Cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;7:CD006650.	do przeglądu nie włączono badania dot. edoksabanu w ŻChZZ
12	Akwaa F, Spyropoulos AC. The Potential of Target-specific Oral Anticoagulants for the Acute and Long-Term Treatment of Venous thromboembolism. Current Medical Research and Opinion. 2014;30(11):2179-2190.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
13	Al-Badri A, Spyropoulos AC. Treatment and Long-Term Management of Venous thromboembolism. Clinics in Laboratory Medicine. 2014;34(3):519-536.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
14	Apostolakis S, Lip GYH, Lane DA, et al. The Quest for New Anticoagulants: From Clinical Development to Clinical Practice. Cardiovascular Therapeutics. 2011;29(6):e12-e22.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
15	Arepally GM, Ortel TL. Changing Practice of Anticoagulation: Will Target-specific Anticoagulants Replace Warfarin? Annual Review of Medicine. 2015;66:241-53.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
16	Attena E, Ascione A, Borgia M, et al. Oral Anticoagulation Therapy in the Elderly. Giornale di Gerontologia. 2015;63(2):102-113.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
17	Ay C, Pabinger I. Treatment and Secondary Prevention of Venous thromboembolism in Cancer Patients: Current Strategies and New Therapeutic Options. Hamostaseologie. 2012;32(2):139-144.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
18	Baber U, Matoris I, Mehran R. Balancing Ischaemia and Bleeding Risks with Novel Oral Anticoagulants. Nature Reviews Cardiology. 2014;11(12):693-703.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
19	Bacchus F, Schulman S. Clinical Experience with the New Oral Anticoagulants for Treatment of Venous thromboembolism. <i>Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology</i> . 2014;35(3):513-519.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
20	Bächli E. New Anticoagulants - Direct Factor Xa-Inhibitors. <i>Therapeutische Umschau</i> . 2012;69(11):635-641.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
21	Barrios V, Escobar C. Edoxaban in the Prevention and Treatment of Thromboembolic Complications from a Clinical Point of View. <i>Expert Review of Cardiovascular Therapy</i> . 2015;13(7):811-824.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
22	Bates SM, Weitz JI. The Status of New Anticoagulants. <i>British Journal of Haematology</i> . 2006;134(1):3-19.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
23	Bauer KA. Targeted Anti-Anticoagulants. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2015;373(6):569-571.	niewłaściwy typ publikacji (edytorial)
24	Becattini C, Lignani A, Agnelli G. New Anticoagulants for the Prevention of Venous thromboembolism. <i>Drug Design, Development and Therapy</i> . 2010;4:49-60.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
25	Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Old and New Oral Anticoagulants for Venous thromboembolism and Atrial fibrillation: A Review of the Literature. <i>Thrombosis Research</i> . 2012;129(3):392-400.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
26	Bertoletti L, Mismetti P. New Antithrombotic Drugs for the Treatment of Venous thromboembolism. <i>Revue des Maladies Respiratoires</i> . 2011;28(8):1008-1016.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
27	Beyer-Westendorf J, Büller H. External and Internal Validity of Open Label or Double-Blind Trials in Oral Anticoagulation: Better, Worse or Just Different? <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2011;9(11):2153-2158.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
28	Beyer-Westendorf J, Ageno W. Benefit-Risk Profile of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Management of Venous thromboembolism. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> . 2015;113(2):231-246.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
29	Black SA, Cohen AT. Anticoagulation Strategies for Venous thromboembolism: Moving Towards a Personalised Approach. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> . 2015;114(4):660-669.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
30	Blickstein D, Eliakim-Raz N, Gafter-Gvili A. Secondary Prevention of Recurrent Venous thromboembolism after Initial Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Unprovoked Venous thromboembolism. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2014;4:CD011088.	protokół przeglądu
31	Bondarenko M, Curti C, Montana M, et al. Efficacy and Toxicity of Factor Xa inhibitors. <i>Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences</i> . 2013;16(1):74-88.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
32	Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: An Update on the New Oral Direct Factor Xa inhibitor. <i>Drugs</i> . 2014;74(11):1209-1231.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
33	Breen KA, Hunt BJ. The New Oral Anticoagulants. <i>Clinical Medicine</i> . 2011;11(5):467-469.	niewłaściwy typ publikacji
34	Brekelmans MPA, Middeldorp S, Coppens M. Direct Factor Xa inhibitor Edoxaban: From Bench to Clinical Practice. <i>Expert Review of Hematology</i> . 2015;8(6):707-725.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
35	Brenner B, Hoffman R. Emerging Options in the Treatment of Deep vein thrombosis and Pulmonary embolism. <i>Blood Reviews</i> . 2011;25(5):215-221.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
36	Burgazli KM, Atmaca N, Mericliler M, et al. Deep vein thrombosis and Novel Oral Anticoagulants: A Clinical Review. <i>European Review for Medical and Pharmacological Sciences</i> . 2013;17(23):3123-3131.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
37	Cabral KP, Ansell JE. The Role of Factor Xa inhibitors in Venous thromboembolism Treatment. <i>Vascular Health and Risk Management</i> . 2015;11:117-123.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
38	Caldeira D, Canastro M, Barra M, et al. Risk of Substantial Intraocular Bleeding with Novel Oral Anticoagulants Systematic Review and Meta-Analysis. <i>JAMA Ophthalmology</i> . 2015;133(7):834-839.	w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla edoksabanu

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
39	Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: A New Oral Direct Factor Xa inhibitor. <i>Drugs</i> . 2011;71(12):1503-1526.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
40	Capodanno D, Giacchi G, Tamburino C. Novel Drugs for Oral Anticoagulation Pharmacotherapy. <i>Expert Review of Cardiovascular Therapy</i> . 2012;10(4):473-488.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
41	Cavender MA, Giugliano RP. Novel Oral Anticoagulants for Treatment of Deep venous thrombosis and Pulmonary embolism: 2013 Update. <i>Hot Topics in Cardiology</i> . 2013;8(34):7-15.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
42	Chai-Adisaksopha C, Isayama T, Lim W, et al. The Impact of Bleeding Complications in Patients Receiving Novel Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Metaanalysis. <i>Haematologica</i> . 2014;99:233.	przegląd dostępny wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego
43	Chan N, Li C, Lau KK, et al. A Systematic Review Evaluating the Effects of Treatment Duration on Bleeding Due to Factor-Specific Oral Anticoagulant Therapy. <i>Blood</i> . 2012;120(21):3417.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
44	Chan L, Pisano M. Edoxaban (Savaysa): A Factor Xa inhibitor. <i>P and T</i> . 2015;40(10):651-695.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
45	Clayville LR, Vogel Anderson K, Miller SA, et al. New Options in Anticoagulation for the Prevention of Venous thromboembolism and Stroke. <i>P and T</i> . 2011;36(2):86-99.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
46	Cohen AT, Dobromirski M, Gurwith MMP. Managing Pulmonary embolism from Presentation to Extended Treatment. <i>Thrombosis Research</i> . 2014;133(2):139-148.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
47	Cohen AT, Imfeld S, Rider T. Phase Iii Trials of New Oral Anticoagulants in the Acute Treatment and Secondary Prevention of VTE: Comparison and Critique of Study Methodology and Results. <i>Advances in Therapy</i> . 2014;31(5):473-493.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
48	Condliffe R, Elliot CA, Hugher RJ, et al. Management Dilemmas in Acute Pulmonary embolism. <i>Thorax</i> . 2014;69(2):174-180.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
49	Costin J, Ansell J, Bakhru S, et al. The New Oral Anticoagulants: Clinical Use and Reversal Agent Developments. <i>Vox Sanguinis</i> . 2014;107:48.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
50	Czepluch FS, Hasenfuß G, Jaobshagen C. New Pharmaceuticals in Cardiology. <i>Heart Failure, Anticoagulation, Dyslipidemia. Internist</i> . 2014;55(4):382-389.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
51	Czihal M, Hoffmann U. Treatment of Venous thromboembolism with New Oral Anticoagulants. <i>Phlebologie</i> . 2011;40(4):196-202.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
52	de Alvarenga Yoshida R, Yoshida WB, de Almeida Rollo H. New Anticoagulants for the Prophylaxis of Venous thromboembolism. <i>Jornal Vascular Brasileiro</i> . 2011;10(2):145-153.	publikacja w j. portugalskim
53	Décousus H, Mismetti P, Couturaud F, et al. Treatment of Pulmonary embolism. <i>La Presse Médicale</i> . 2015;44(12 Pt 2):e393-399.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
54	Deftereos S, Hatzis G, Kossyvakis C, et al. Prevention and Treatment of Venous thromboembolism and Pulmonary embolism: The Role of Novel Oral Anticoagulants. <i>Current Clinical Pharmacology</i> . 2012;7(3):175-194.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
55	Deitelzweig S, Amin A. Target-specific Oral Anticoagulants and the Hospitalist. <i>Hospital practice</i> . 2015;43(1):1-12.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
56	Den Exter PL, Van Der Hulle T, Klok FA, et al. Advances in the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary embolism. <i>Thrombosis Research</i> . 2014;133(SUPPL. 2):S10-S16.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
57	Den Exter PL, Van Der Hulle T, Klok FA, et al. The Newer Anticoagulants in Thrombosis Control in Cancer Patients. <i>Seminars in Oncology</i> . 2014;41(3):339-345.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
58	Development of an Oral Xa inhibitor: Rationale and Initial Clinical Results. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> . 2007;5(12 SUPPL. 18):6-16.	brak dostępu do pełnego tekstu

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
59	Dobesh PP, Fanikos J. New Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous thromboembolism: Understanding Differences and Similarities. <i>Drugs</i> . 2014;74(17):2015-2032.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
60	Domienik-Karłowicz J, Pruszczyk P. The Use of Anticoagulants in Morbidly Obese Patients. <i>Cardiology Journal</i> . 2016;23(1):12-16.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
61	Donadini MP, Squizzato A, Ageno W. Treating Patients with Cancer and Acute Venous thromboembolism. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 2016;17(4):535-543.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
62	Edoxaban Tosylate. <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i> . 2011;11(2):129-135.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
63	Eikelboom JW, Weitz JI. Update on Antithrombotic Therapy: New Anticoagulants. <i>Circulation</i> . 2010;121(13):1523-1532.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
64	Einecke D. Venous thromboembolism s: Edoxaban Is Safer Than Vitamin K Antagonists. <i>MMW-Fortschritte der Medizin</i> . 2013;155(16):20.	niewłaściwy typ publikacji
65	Elad S, Marshall J, Meyerowitz C, et al. Novel Anticoagulants: General Overview and Practical Considerations for Dental Practitioners. <i>Oral Diseases</i> . 2016;22(1):23-32.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
66	Ellis MH. No(AC) Free Lunches: Promises and Pitfalls of Novel Oral Anticoagulants. <i>Israel Medical Association Journal</i> . 2014;16(6):377-378.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
67	Elsei R, Jansen T, Lahr H, et al. Direct-Acting Oral Anticoagulants for Venous thromboembolism in Cancer Patients. <i>U.S. Pharmacist</i> . 2015;40:11(Suppl.):7-10.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
68	Eriksson BI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Novel Oral Factor Xa and Thrombin Inhibitors in the Management of Thromboembolism. <i>Annual Review of Medicine</i> . 2011;62:41-57.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
69	Escolar G, Diaz-Ricart M, Arellano-Rodrigo E, et al. The Pharmacokinetics of Edoxaban for the Prevention and Treatment of Venous thromboembolism. <i>Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology</i> . 2014;10(3):445-458.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
70	Espinola-Klein C, Weißer G. New Oral Anticoagulants for Treatment of Venous thromboembolism. <i>Deutsche Medizinische Wochenschrift</i> . 2011;136(22):1162-1164.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
71	Finks SW, Trujillo TC, Dobesh PP. Management of Venous thromboembolism: Recent Advances in Oral Anticoagulation Therapy. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2016;50(6):486-501.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
72	Fontana P, Goldhaber SZ, Bounameaux H. Direct Oral Anticoagulants in the Treatment and Long-Term Prevention of Venous Thrombo-Embolic. <i>European Heart Journal</i> . 2014;35(28):1836-1843.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
73	Fortuny E, Zamorano J. Clinical Evidence of the Role of Edoxaban in Anticoagulation. <i>Clinical Investigation</i> . 2012;2(2):199-206.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
74	Franchini M, Mannucci PM. New Anticoagulants for Treatment of Venous thromboembolism. <i>European Journal of Internal Medicine</i> . 2012;23(8):692-695.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
75	Franchini M, Bonfanti C, Lippi G. Cancer-Associated Thrombosis: Investigating the Role of New Oral Anticoagulants. <i>Thrombosis Research</i> . 2015;135(5):777-781.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
76	Franchini M, Bonfanti C, Mannucci PM. Management of Bleeding Associated with New Oral Anticoagulants. <i>Seminars in Thrombosis and Hemostasis</i> . 2015;41(7):788-801.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
77	Galanis T, Keiffer G, Merli G. The New Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous thromboembolism: A New Paradigm Shift in Antithrombotic Therapy. <i>Current Therapeutic Research</i> . 2014;76:76-83.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
78	Galanis T, Merli G. Contemporary Treatment of Venous Thromboembolic Disease. <i>Cardiology Clinics</i> . 2015;33(1):49-57.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
79	Geldhof V, Vandenbriele C, Verhamme P, et al. Venous thromboembolism in the Elderly: Efficacy and Safety of Non-VKA Oral Anticoagulants. <i>Thrombosis Journal</i> . 2014;12:21.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
80	Goldstein P, Elalamy I, Huber K, et al. Rivaroxaban and Other Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Emergency Treatment of Thromboembolism. <i>International Journal of Emergency Medicine</i> . 2013;6(1):25.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
81	Gómez-Outes A, Lecumberri R, Pozo C, et al. New Anticoagulants: Focus on Venous thromboembolism. <i>Current Vascular Pharmacology</i> . 2009;7(3):309-329.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
82	Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, et al. Potential Role of New Anticoagulants for Prevention and Treatment of Venous thromboembolism in Cancer Patients. <i>Vascular health and risk management</i> . 2013;9:207-228.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
83	Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, et al. Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Venous thromboembolism, with a Focus on Patients with Pulmonary embolism: An Evidence-Based Review. <i>Vascular health and risk management</i> . 2014;10:627-639.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
84	Gómez-Outes A, Lecumberri R, Suárez-Gea ML, et al. Case Fatality Rates of Recurrent Thromboembolism and Bleeding in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants for the Initial and Extended Treatment of Venous thromboembolism. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics</i> . 2015;20(5):490-500.	w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla edoksabanu
85	Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, et al. Direct-Acting Oral Anticoagulants: Pharmacology, Indications, Management, and Future Perspectives. <i>European Journal of Haematology</i> . 2015;95(5):389-404.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
86	Granziera S, Hasan A, Cohen AT. Direct Oral Anticoagulants and Their Use in Treatment and Secondary Prevention of Acute Symptomatic Venous thromboembolism. <i>Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis</i> . 2016;22(3):209-221.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
87	Haft J I. Edoxaban Versus Warfarin for Venous thromboembolism. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2014;370(1):80.	niewłaściwy typ publikacji (list)
88	Harenberg J, Wehling M. Future of Anticoagulant Therapy. <i>Cardiovascular Therapeutics</i> . 2011;29(5):291-300.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
89	Harenberg J, Marx S, Krejczy M, et al. New Anticoagulants - Promising and Failed Developments. <i>British Journal of Pharmacology</i> . 2012;165(2):363-372.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
90	Harikrishnan P, Palaniswamy C, Aronow WS. Update on Pharmacologic Therapy for Pulmonary embolism. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics</i> . 2014;19(2):159-169.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
91	Hass B, Pooley J, Harrington AE, et al. Treatment of Venous thromboembolism - Effects of Different Therapeutic Strategies on Bleeding and Recurrence Rates and Considerations for Future Anticoagulant Management. <i>Thrombosis Journal</i> . 2012;10(1):24.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
92	Heitman SJ, Mackay E, Hilsden RJ, et al. Novel Oral Anticoagulants: Is the Convenience Worth the Risk? <i>Gastroenterology</i> . 2013;145(1):42-45.	niewłaściwy typ publikacji (edytorial)
93	Hermans C. Edoxaban (Lixiana®): Properties and Benefits of a New Oral Anticoagulant for the Treatment of Venous Thromboembolic Disease. <i>Louvain Medical</i> . 2013;132(9):623-628.	brak dostępu do pełnego tekstu
94	Hillis CM, Crowther MA. Acute Phase Treatment of VTE: Anticoagulation, Including Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> . 2015;113(6):1193-1201.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
95	Hirschl M, Kundi M. New Oral Anticoagulants in the Treatment of Acute Venous thromboembolism - a Systematic Review with Indirect Comparisons. <i>Vasa</i> . 2014;43(5):353-364.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
96	Hoffman R, Brenner B. The Promise of Novel Direct Oral Anticoagulants. <i>Best Practice and Research: Clinical Haematology</i> . 2012;25(3):351-360.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
97	Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Gastroenterology</i> . 2013;145(1):105-112.e115.	do przeglądu nie włączono badania dot. edoksabanu w ŻChZZ

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
98	Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New Oral Anticoagulants Increase the Risk of Gastrointestinal Bleeding - a Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde</i> . 2013;157(49):A6500.	publikacja w j. holenderskim
99	Holy EW, Beer JH. Direct Oral Anticoagulants in the Management of Venous thromboembolism -Evidence from Major Clinical Trials. <i>Seminars in Hematology</i> . 2014;51(2):131-138.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
100	Hom LL, Sobieraj DM. Edoxaban Approved to Prevent Af Stroke and Treat VTE. <i>Drug Topics</i> . 2015(JUNE).	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
101	Hughes GJ, Hilas O. Edoxaban: An Investigational Factor Xa inhibitor. <i>P and T</i> . 2014;39(10):686-715.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
102	Hull RD, Gersh MH. The Current Landscape of Treatment Options for Venous thromboembolism: A Focus on Novel Oral Anticoagulants. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2015;31(2):197-210.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
103	Hussar DA, Jacob J. Edoxaban Tosylate Monohydrate, Secukinumab, and Suvorexant. <i>Journal of the American Pharmacists Association</i> . 2015;55(5):563-567.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
104	Husted S, De Caterina R, Andreotti F, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs): No Longer New or Novel. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> . 2014;111(5):781-782.	niewłaściwy typ publikacji (edytorial)
105	Husted S, Verheugt FWA, Comuth WJ. Reversal Strategies for NOACs: State of Development, Possible Clinical Applications and Future Perspectives. <i>Drug Safety</i> . 2016;39(1):5-13.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
106	Innasimuthu AL, Kumar S, Akter S, et al. New Oral Anticoagulants: Great Promise for Therapeutic Advance but Great Knowledge Gaps Remain to Be Filled. <i>Cardiology</i> . 2013;126(1):41-49.	niewłaściwy typ publikacji (edytorial)
107	Jackson LR, Peterson ED, Okeagu E, et al. Review of Race/Ethnicity in Non Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Clinical Trials. <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i> . 2015;39(2):222-227.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
108	Jose MD, Longmuir H, Dodds B, et al. Anticoagulation for People Receiving Long-Term Haemodialysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2015;9:CD011858.	protokół przeglądu
109	Kanagasabapathy P, Chowdary P, Gatt A. Alternatives to Warfarin-the Next Generation of Anticoagulants. <i>Cardiovascular Therapeutics</i> . 2011;29(6):e80-e88.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
110	Khoo CW, Tay KH, Shantsila E, et al. Novel Oral Anticoagulants. <i>International Journal of Clinical Practice</i> . 2009;63(4):630-641.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
111	Kitslaar DB, Wysokinski WE, McBane RD. The Role of Novel Anticoagulants in the Management of Venous Thromboembolic Disease. <i>Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine</i> . 2014;16(8):326.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
112	Konstantinides SV, Lankeit M. Pulmonary embolism Hotline 2012: Recent and Expected Trials. <i>Hamostaseologie</i> . 2013;33(1):43-50.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
113	Konstantinides SV, Torbicki A. Management of Pulmonary embolism: Recent Evidence and the New European Guidelines. <i>European Respiratory Journal</i> . 2014;44(6):1385-1390.	niewłaściwy typ publikacji (edytorial)
114	Kubli KA, Snead JA, Cheng-Lai A. Edoxaban: A Novel Factor Xa inhibitor for the Management of Non-Valvular Atrial fibrillation and Venous thromboembolism. <i>Cardiology in Review</i> . 2016;24(4):205-10.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
115	Lang C, Heintz R, Arora R. Bayesian Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants for Treatment of Venous thromboembolism. <i>European Heart Journal</i> . 2014;35:989.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
116	Lassen MR, Laux V. Emergence of New Oral Antithrombotics: A Critical Appraisal of Their Clinical Potential. <i>Vascular Health and Risk Management</i> . 2008;4(6):1373-1386.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
117	Lauw MN, Schulman S, Gebel M, et al. No Beneficial Effect of Statins in Reducing Recurrent Disease in a Meta-Analysis of 21,587 Patients with Acute Symptomatic Venous thromboembolism Treated in Phase 3 Trials Comparing Direct Oral Anticoagulants with Vitamin K Antagonists. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2015;13:242.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
118	Le Gal G, Mottier D. New Anticoagulants in the Treatment of VTE. <i>Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine</i> . 2012;33(2):191-198.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
119	Lee A, Rajaratnam R. The Current and Future Role of the Novel Oral Anticoagulants-Indications Beyond Atrial fibrillation. <i>Heart Lung and Circulation</i> . 2014;23(1):2-9.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
120	Lee AYY, Carrier M. Treatment of Cancer-Associated Thrombosis: Perspectives on the Use of Novel Oral Anticoagulants. <i>Thrombosis Research</i> . 2014;133(SUPPL. 2):S167-S171.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
121	Leitner H. Congress Report: Edoxaban: Safe Treatment for Venous thromboembolism. <i>Zeitschrift fur Gefassmedizin</i> . 2013;10(4):40-41.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
122	Leitner H. Congress Report: Edoxaban: Safe Treatment of Venous thromboembolism. <i>Journal fur Kardiologie</i> . 2013;20(11-12):368-369.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
123	Limbrey R, Howard L. Developments in the Management and Treatment of Pulmonary embolism. <i>European Respiratory Review</i> . 2015;24(137):484-497.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
124	Lip GYH, Agnelli G. Edoxaban: A Focused Review of Its Clinical Pharmacology. <i>European Heart Journal</i> . 2014;35(28):1844-1855.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
125	Lopez-Lopez JA, Sterne J, Bodalia PN, et al. Network Meta-Analysis of Oral Anticoagulants for Primary Prevention, Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolic Disease, and for Prevention of Stroke in Atrial fibrillation. <i>Value in Health</i> . 2015;18(7):A374.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
126	Lugthart S, Leebeek FW. Direct Oral Anticoagulants: To Switch or Not to Switch? <i>Netherlands Journal of Medicine</i> . 2015;73(8):359-361.	niewłaściwy typ publikacji (edytorial)
127	Maddala S, Ansell J. Target Specific Oral Anticoagulants in the Management of Thromboembolic Disease in the Elderly. <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i> . 2013;36(2):203-211.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
128	Makaryus JN, Halperin JL, Lau JF. Oral Anticoagulants in the Management of Venous thromboembolism. <i>Nature Reviews Cardiology</i> . 2013;10(7):397-409.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
129	Marcy TR, Truong T, Rai A. Comparing Direct Oral Anticoagulants and Warfarin for Atrial fibrillation, Venous thromboembolism, and Mechanical Heart Valves. <i>Consultant Pharmacist</i> . 2015;30(11):644-656.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
130	Marshall AL, Battinelli EM, Connors JM. Decision Making in Venous thromboembolism. <i>Journal of Clinical Outcomes Management</i> . 2015;22(5):222-240.	brak dostępu do pełnego tekstu
131	Mavrakanas T, Bounameaux H. The Potential Role of New Oral Anticoagulants in the Prevention and Treatment of Thromboembolism. <i>Pharmacology and Therapeutics</i> . 2011;130(1):46-58.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
132	Mavrakanas TA, Samer C, Fontana P, et al. Direct Oral Anticoagulants: Efficacy and Safety in Patient Subgroups. <i>Swiss Medical Weekly</i> . 2015;145:w14081.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
133	McMahon BJ, Kwaan HC. The New or Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: What Have We Learned since Their Debut. <i>Seminars in Thrombosis and Hemostasis</i> . 2015;41(2):188-194.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
134	Mealy NE, Bayés M. DU-176b. <i>Drugs of the Future</i> . 2005;30(4):398.	niewłaściwy typ publikacji
135	Meddahi S, Samama MM. Pharmacologic and Clinical Characteristics of Direct Inhibitors of Factor Xa: Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban and Betrixaban. <i>Journal des Maladies Vasculaires</i> . 2014;39(3):183-194.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
136	Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, et al. New Oral Anticoagulants: Their Advantages and Disadvantages Compared with Vitamin K Antagonists in the Prevention and Treatment of Patients with Thromboembolic Events. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> . 2015;11:967-977.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
137	Meyer-Chlond AG. Oral Anticoagulants: Edoxaban-Oral Factor Xa inhibitor in Clinical Test. <i>Deutsche Apotheker Zeitung</i> . 2010;150(11):36-37.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
138	Minichiello T, Garcia D. Role of the New Oral Anticoagulants in Treatment of Venous Thromboembolism. <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i> . 2013;36(2):149-154.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
139	Montoya RC, Gajra A. Current Status of New Anticoagulants in the Management of Venous thromboembolism. <i>Advances in Hematology</i> . 2012; 2012: 856341.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
140	Moodley O, Goubran H. Should Lifelong Anticoagulation for Unprovoked Venous thromboembolism Be Revisited? <i>Thrombosis Journal</i> . 2015;13(1):33.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
141	Mookadam M, Shamoun FE, Ramakrishna H, et al. Perioperative Venous Thromboembolic Disease and the Emerging Role of the Novel Oral Anticoagulants: An Analysis of the Implications for Perioperative Management. <i>Annals of Cardiac Anaesthesia</i> . 2015;18(4):517-527.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
142	Mumoli N, Cei M, Pesavento R, et al. Are Direct Oral Anticoagulants Equally Effective in Reducing Deep vein thrombosis and Pulmonary embolism? <i>International Journal of Cardiology</i> . 2015;187(1):645-647.	niewłaściwy typ publikacji (list)
143	Nakamura M, Yamada N, Ito M. Current Management of Venous thromboembolism in Japan: Current Epidemiology and Advances in Anticoagulant Therapy. <i>Journal of Cardiology</i> . 2015;66(6):451-459.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
144	Páramo JA, Alfonso A, Lecumberri R. New oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism: Critical analysis of clinical trials. <i>Angiologia</i> . 2015;67(5):409-414.	publikacja w j. hiszpańskim
145	Partida RA, Giugliano RP. Edoxaban: Pharmacological Principles, Pre-clinical and Early-Phase Clinical Testing. <i>Future Cardiology</i> . 2011;7(4):459-470.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
146	Patel MR, Washam JB. Edoxaban and the Need for Outcomes-Based Noac Dosing. <i>The Lancet</i> . 2015;385(9984):2232-2233.	niewłaściwy typ publikacji (komentarz)
147	Peacock WF, Levy PD, Gonzalez MG, et al. Target-specific Oral Anticoagulants in the Emergency Department. <i>Journal of Emergency Medicine</i> . 2016;50(2):246-257.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
148	Pinto DJP, Smallheer JM, Cheney DL, et al. Factor Xa inhibitors: Next-Generation Antithrombotic Agents. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> . 2010;53(17):6243-6274.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
149	Pinto DJP, Qiao JX, Knabb RM. The Emergence of Factor Xa inhibitors for the Treatment of Cardiovascular Diseases: A Patent Review. <i>Expert Opinion on Therapeutic Patents</i> . 2012;22(6):645-661.	do przeglądu nie włączono badania dot. edoksabanu w ŻChZZ
150	Piovella F, Iosub DI. Acute Pulmonary embolism: Risk Assessment, Risk Stratification and Treatment Options. <i>Clinical Respiratory Journal</i> . 2015; doi: 10.1111/crj.12264.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
151	Piovella F, Iosub DI. New Anticoagulants in the Management of Venous thromboembolism in Women. <i>Thrombosis Research</i> . 2015;135(S1):S5-S7.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
152	Pizarro C, Hammerstingl C, Schaefer C, et al. New Therapeutic Approaches to Pulmonary embolism: Trials' Results and Significance of Direct Oral Anticoagulants. <i>Pneumologie</i> . 2015;69(2):99-110.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
153	Plitt A, Giugliano RP. Edoxaban: Review of Pharmacology and Key Phase I to Iii Clinical Trials. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics</i> . 2014;19(5):409-416.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
154	Plitt A, Giugliano RP. Target-specific Oral Anticoagulants: Practice Issues for the Clinician. <i>Hospital practice</i> . 2014;42(3):48-61.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
155	Poulsen BK, Grove EL, Husted SE. New Oral Anticoagulants: A Review of the Literature with Particular Emphasis on Patients with Impaired Renal Function. <i>Drugs</i> . 2012;72(13):1739-1753.	do przeglądu nie włączono badania dot. edoksabanu w ŻChZZ
156	Prandoni P, Temraz S, Barbar S, et al. The Value of Inhibitors of Factor Xa for the Treatment of Pulmonary embolism. <i>Internal and Emergency Medicine</i> . 2014;9(6):617-622.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
157	Prandoni P, Temraz S, Taher A. Direct Oral Anticoagulants in the Prevention of Venous thromboembolism: Evidence from Major Clinical Trials. <i>Seminars in Hematology</i> . 2014;51(2):121-130.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukiwaniem objęto jedną bazę danych)
158	Proietti M, Lip GY. Edoxaban in Venous thromboembolism and Stroke Prevention: An Appraisal. <i>Vascular Health and Risk Management</i> . 2016;12:45-51	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
159	Riva N, Tamborini Permunian E, Schulman S, et al. Clinical Impact of Bleeding Complications with the Novel Oral Anticoagulants in Venous thromboembolism and Atrial fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Italian Journal of Medicine</i> . 2014;8:111-112.	w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla edoksabanu
160	Riva N, Ageno W. Pros and Cons of Vitamin K Antagonists and Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. <i>Seminars in Thrombosis and Hemostasis</i> . 2015;41(2):178-187.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
161	Riva N, Ageno W. Which Patients with Venous thromboembolism Should Receive Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants? The Majority. <i>Blood Transfusion</i> . 2015;13(2):181-183.	niewłaściwy typ publikacji
162	Robert-Ebadi H, Righini M. Diagnosis and Management of Pulmonary embolism in the Elderly. <i>European Journal of Internal Medicine</i> . 2014;25(4):343-349.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
163	Romualdi E, Ageno W. Oral Xa inhibitors. <i>Hematology/Oncology Clinics of North America</i> . 2010;24(4):727-737.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
164	Ruff CT, Braunwald E. Will Warfarin Ever Be Replaced? <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics</i> . 2010;15(3):210-219.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
165	Safavi-Naeini P, Saeed M. Target-specific Oral Anticoagulants: Should We Switch from Warfarin? <i>Texas Heart Institute Journal</i> . 2015;42(3):229-233.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
166	Said K, Hokusai -VTE: Edoxaban for the Treatment Ofvenous thromboembolism. <i>Global Cardiology Science and Practice</i> . 2013;(4):416-420.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
167	Samama MM, Gerotziapas GT. Newer Anticoagulants in 2009. <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i> . 2010;29(1):92-104.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
168	Samama MM, Meddahi S, Samama CM. Pharmacology and Laboratory Testing of the Oral Xa inhibitors. <i>Clinics in Laboratory Medicine</i> . 2014;34(3):503-517.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
169	Sardar P, Chatterjee S, Ghosh J, et al. Risk of Major Bleeding in Different Indications for New Oral Anticoagulants: Insights from a Meta-Analysis of Approved Dosages from 48 Randomized Trials. <i>Circulation</i> . 2013;128(22):11219.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
170	Schellack G, Modau T, Schellack N. Clinical Overview of Venous thromboembolism. <i>SA Pharmaceutical Journal</i> . 2015;82(10):21-27.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
171	Sciascia S, Hunt BJ. New Oral Anticoagulants in the Management of Venous thromboembolism: A Major Advance? <i>European Journal of Vascular and Endovascular Surgery</i> . 2014;48(5):487-488.	niewłaściwy typ publikacji (edytorial)
172	Senoo K, Lip GYH. Switching from a Vitamin K Antagonist to a Noac. <i>The Lancet Haematology</i> . 2015;2(4):e132-e133.	niewłaściwy typ publikacji (komentarz)
173	Shamoun FE, Martin EN, Money SR. The Novel Anticoagulants: The Surgeons' Prospective. <i>Surgery</i> . 2013;153(3):303-307.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
174	Shapiro NL, Bhatt SH. Critical Review and Update on the Treatment of Acute and Chronic Pulmonary embolism. <i>Journal of Pharmacy Practice</i> . 2016;29(1):35-45.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
175	Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, et al. A Meta-Analysis of the Harms Associated with the Novel Oral Anticoagulants (NOACs) for Stroke Prevention Inatrial fibrillation (AF) and the Treatment of Venous thromboembolism (VTE) in the Elderly. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> . 2014;23:225-226.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
176	Shirvanian S, Tapson VF. Venous thromboembolism: Identifying Patients at Risk and Establishing Prophylaxis. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2015;31(12):2297-2311.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
177	Skeik N, Murphy CJ, Porten BR. The Role of Novel Anticoagulants in the Management of Venous thromboembolism. <i>Vascular Medicine</i> . 2014;19(3):205-214.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
178	Söllner B. Management of Venous thromboembolisms - Hokusai Study Results on Edoxaban Show Favorable Benefit-Risk Profile. <i>Perfusion</i> . 2013;26(5):166-168.	brak dostępu do pełnego tekstu
179	Spyropoulos AC, Turpie AGG. Venous thromboembolism Management: Where Do Novel Anticoagulants Fit? <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2013;29(7):783-790.	brak wyników dla edoksabanu w ŻChZZ
280	Squizzato A, Dentali F, Ageno W. Treatment Options for Deep vein thrombosis. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 2010;11(7):1069-1075.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
181	Stacy ZA, Call WB, Hartmann AP, et al. Edoxaban: A Comprehensive Review of the Pharmacology and Clinical Data for the Management of Atrial fibrillation and Venous thromboembolism. <i>Cardiology and Therapy</i> . 2016;5(1):1-18.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
182	Steffel J, Lüscher TF. Novel Anticoagulants in Clinical Development: Focus on Factor Xa and Direct Thrombin Inhibitors. <i>Journal of Cardiovascular Medicine</i> . 2009;10(8):616-623.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
183	Steffel J, Braunwald E. Novel Oral Anticoagulants: Focus on Stroke Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism. <i>European Heart Journal</i> . 2011;32(16):1968-1976a.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
184	Steffel J, Lüscher TF. Vitamin K Antagonists: Ready to Be Replaced? <i>Hämostaseologie</i> . 2012;32(4):249-257.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
185	Stiefelhagen P. Deep vein thrombosis and Lung Embolism: How Effective and Safe Is Edoxaban? <i>Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten</i> . 2010;33(8).	brak dostępu do pełnego tekstu
186	Stiefelhagen P. Anticoagulation in Venous thromboembolism : Edoxaban Is Non-Inferior to Warfarin. <i>Arzneimitteltherapie</i> . 2013;31(12):355-356.	brak dostępu do pełnego tekstu
187	Sueta D, Kaikita K, Okamoto N, et al. A Novel Quantitative Assessment of Whole Blood Thrombogenicity in Patients Treated with a Non-Vitamin K Oral Anticoagulant. <i>International Journal of Cardiology</i> . 2015;197:98-100.	niewłaściwy typ publikacji (list)
188	Sundararajan S, Poongkunran M, Poongkunran C, et al. Efficacy and Bleeding Risk of Newer Anticoagulants Compared to Conventional Treatment in Patients with Chronic Kidney Disease-a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Blood</i> . 2015;126(23):2325.	w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla edoksabanu
189	Suryanarayan D, Schulman S. When the Rubber Meets the Road: Adherence and Persistence with Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Old Oral Anticoagulants in the Real World-a Problem or a Myth? <i>Seminars in Thrombosis and Hemostasis</i> . 2014;40(8):852-859.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
190	Tahir F, Riaz H, Riaz T, et al. The New Oral Anti-Coagulants and the Phase 3 Clinical Trials - a Systematic Review of the Literature. <i>Thrombosis Journal</i> . 2013;11(1):18.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukaniem objęto jedną bazę danych)
191	Tornyos A, Kehl D, D'Ascenzo F, et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. <i>Progress in Cardiovascular Diseases</i> . 2016;58(5):483-94.	do przeglądu nie włączono badania dot. edoksabanu w ŻChZZ
192	Tsiara S, Pappas K, Boutsis D, et al. New Oral Anticoagulants: Should They Replace Heparins and Warfarin? <i>Hellenic Journal of Cardiology</i> . 2011;52(1):52-67.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
193	Tun NM, Oo TH. Prevention and Treatment of Venous thromboembolism with New Oral Anticoagulants: A Practical Update for Clinicians. <i>Thrombosis</i> . 2013;2013:183616.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
194	Vallakati A, Pasala T, Gandhi S, et al. Comparative Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants Versus Warfarin for Long-Term Treatment of Venous thromboembolism: A Meta-Analysis. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2014;63(12):A2094.	przegląd dostępny wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
195	van der Hulle T, Dronkers CEA, Klok FA, et al. Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Pulmonary embolism. <i>Journal of Internal Medicine</i> . 2016;279(1):16-29.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
196	van Es J, Eerenberg ES, Kamphuisen PW, et al. How to Prevent, Treat, and Overcome Current Clinical Challenges of VTE. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2011;9(Suppl. 1):265-274.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
197	van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct Oral Anticoagulants Compared with Vitamin K Antagonists for Acute Venous thromboembolism: Evidence from Phase 3 Trials. <i>Blood</i> . 2014;124(12):1968-1975.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
198	van Es N, Büller HR. Using Direct Oral Anticoagulants (Doacs) in Cancer and Other High-Risk Populations. <i>Hematology</i> . 2015;2015:125-131.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
199	van Es N, Bleker SM, Wilts IT, et al. Prevention and Treatment of Venous thromboembolism in Patients with Cancer: Focus on Drug Therapy. <i>Drugs</i> . 2016;76(3):331-341.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
200	van Sluis GL, Buller HR. Treatment of Cancer-Associated Venous thrombosis. <i>Cancer Investigation</i> . 2009;27(SUPPL. 1):1-6.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
201	Vanassche T, Connolly SJ, Eikelboom JW. Review: New Oral Anticoagulants Increase Gi Bleeding in Venous thrombosis and ACS. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2014;160(4):JC4.	w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla edoksabanu
202	Vanassche T, Vandenbrielle C, Peerlinck K, et al. Pharmacotherapy with Oral Xa inhibitors for Venous thromboembolism. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 2015;16(5):645-658.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
203	Vedovati MC, Becattini C, Germini F, et al. Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients with Pulmonary embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>European Heart Journal</i> . 2014;35:69.	w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla edoksabanu
204	Viau M, Najafi RH, Guertin JR, et al. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials of New Oral Anticoagulants: The Search for a Net Clinical Benefit. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> . 2013;22:248.	w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla edoksabanu
205	Viau M, Najafi RH, Guertin JR, et al. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials of New Oral Anticoagulants: The Search for the Net Clinical Benefit. <i>Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology</i> . 2013;20(3):e287-e288.	w publikacji nie przedstawiono osobnych wyników dla edoksabanu
206	Vo T, Vazquez S, Rondina MT. Current State of Anticoagulants to Treat Deep venous thrombosis. <i>Current Cardiology Reports</i> . 2014;6(3):463.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
207	Walter RJ, Moores LK, Jiménez D. Pulmonary embolism: Current and New Treatment Options. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2014;30(10):1975-1989.	nie jest to przegląd systematyczny (przeszukiwaniem objęto jedną bazę danych)
208	Wang KL, Chu PH, Lee CH, et al. Management of Venous thromboembolism s: Part I. The Consensus for Deep vein thrombosis. <i>Acta Cardiologica Sinica</i> . 2016;32(1):1-22.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
209	Weitz JI, Bates SM. New Anticoagulants. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2005;3(8):1843-1853.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
210	Werth S, Beyer-Westendorf J. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOAC) in the Treatment of Venous thromboembolism. <i>European Journal of Cardiovascular Medicine</i> . 2015;4(1):478-486.	brak dostępu do pełnego tekstu
211	Wharin C, Tagalakis V. Management of Venous thromboembolism in Cancer Patients and the Role of the New Oral Anticoagulants. <i>Blood Reviews</i> . 2014;28(1):1-8.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
212	Wu C, Alotaibi GS, Alsaleh K, et al. Case-Fatality of Recurrent Venous thromboembolism and Major Bleeding Associated with Aspirin, Warfarin, and Direct Oral Anticoagulants for Secondary Prevention. <i>Thrombosis Research</i> . 2015;135(2):243-248.	do przeglądu nie włączono badania dot. edoksabanu w ŻChZZ
213	Yeh CH, Gross PL, Weitz JI. Evolving Use of New Oral Anticoagulants for Treatment of Venous thromboembolism. <i>Blood</i> . 2014;124(7):1020-1028.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
214	Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the New Oral Anticoagulants: Opportunities and Challenges. <i>Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology</i> . 2015;35(5):1056-1065.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
215	Yhim HY, Bang SM. Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Cancer-Associated Venous thromboembolism. Blood Research. 2014;49(2):77-79.	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
216	Zalpour A, Oo TH. Update on Edoxaban for the Prevention and Treatment of Thromboembolism: Clinical Applications Based on Current Evidence. Advances in Hematology. 2015;2015:920361	nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)

15 Aneks 4. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych, aktualne na dzień 07.07.2016 r.

URPL

Na stronie Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów edoksabanu (Lixiana®) [URPL].

EMA/ EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa edoksabanu (produkt Lixiana®) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Na ww. stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do 7 lipca 2016 roku odnotowano ogółem 394 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Lixiana® oraz 504 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej edoksaban. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 65 do 85 lat. Większość raportowanych zdarzeń dotyczyła zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz urazów, zatruc i komplikacji po zabiegach.

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów edoksabanu (Savaysa®) [MedWatch].

DrugLib

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów edoksabanu (Lixiana®) [DrugLib].

16 Aneks 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Ogólna jakość

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

17 Aneks 6. Skala Jadad

Po przeczytaniu 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 pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

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 AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny według schematu PICO.....	15
Tab. 2. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg. wytycznych AOTMiT.....	23
Tab. 3. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.....	27
Tab. 4. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.....	37
Tab. 5. Wyniki z opracowania Castellucci 2014 – iloraz ryzyka.....	44
Tab. 6. Wyniki z opracowania Castellucci 2014 – iloraz szans.....	44
Tab. 7. Wyniki z opracowania Castellucci 2014.....	45
Tab. 8. Wyniki z opracowania Cohen 2015 – analiza podstawowa.....	47
Tab. 9. Wyniki z opracowania Cohen 2015 – analiza wrażliwości.....	47
Tab. 10. Wyniki z opracowania Kang 2014 – analiza podstawowa.....	48
Tab. 11. Wyniki z opracowania Kang 2014 – analiza wrażliwości.....	48
Tab. 12. Wyniki z opracowania Mantha 2015.....	49
Tab. 13. Wyniki z opracowania Sardar 2015.....	50
Tab. 14. Wyniki z pozostałych opracowań wtórnych dot. edoksabanu.....	51
Tab. 15. Przegląd badań pierwotnych dla edoksabanu dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 07.06.2015. Badania włączone do przeglądu.....	60
Tab. 16. Przegląd badań dla edoksabanu dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 07.06.2015. Badania włączone do przeglądu.....	60
Tab. 17. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dla edoksabanu.....	61
Tab. 18. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.....	62
Tab. 19. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do randomizowanego badania klinicznego dla edoksabanu.....	64
Tab. 20. Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji pacjentów włączonych do randomizowanego badania klinicznego dla edoksabanu.....	65
Tab. 21. Przyczyny wykluczenia pacjentów z obserwacji w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.....	65
Tab. 22. Punkty końcowe oceniane w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.....	66
Tab. 23. Randomizacja oraz zaślepienie w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.....	66
Tab. 24. Hipoteza zerowa i typ analizy w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.....	67
Tab. 25. Ocena jakości randomizowanego badania klinicznego dla edoksabanu według skali Jadad.....	68
Tab. 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.....	68
Tab. 27. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów.....	76
Tab. 28. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w randomizowanych badaniach klinicznych dla komparatorów.....	78

Tab. 29. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów – dabigatran.....	80
Tab. 30. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów – rywaroksaban.....	81
Tab. 31. Przyczyny wykluczenia pacjentów z obserwacji w randomizowanym badaniu klinicznym RE-COVER.....	81
Tab. 32. Przyczyny wykluczenia pacjentów z obserwacji w randomizowanym badaniu klinicznym RE-COVER II.....	82
Tab. 33. Przyczyny wykluczenia pacjentów z obserwacji w randomizowanym badaniu klinicznym EINSTEIN-DVT.....	82
Tab. 34. Przyczyny wykluczenia pacjentów z obserwacji w randomizowanym badaniu klinicznym EINSTEIN-PE.....	82
Tab. 35. Punkty końcowe oceniane w randomizowanych badaniach klinicznych dla komparatorów.....	83
Tab. 36. Randomizacja oraz zaślepienie w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.....	85
Tab. 37. Hipoteza zerowa i typ analizy w randomizowanym badaniu klinicznym dla edoksabanu.....	86
Tab. 38. Ocena jakości randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów według skali Jadad.....	88
Tab. 39. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w randomizowanych badaniach klinicznych dla komparatorów.....	88
Tab. 40. Zestawienie najważniejszych różnic klinicznych i metodologicznych dla porównania pośredniego edoksabanu i dabigatranu.....	98
Tab. 41. Zestawienie najważniejszych różnic klinicznych i metodologicznych dla porównania pośredniego edoksabanu i rywaroksabanu.....	101
Tab. 42. Analiza skuteczności. Testowanie hipotezy nie mniejszej skuteczności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego dot. skuteczności w badaniu Hokusai-VTE (Büller 2013).....	103
Tab. 43. Analiza skuteczności. Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ. Wyniki z badania dla edoksabanu.....	104
Tab. 44. Analiza skuteczności. Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ. Wyniki z badania dla edoksabanu – dawka 30 mg i 60 mg.....	104
Tab. 45. Analiza skuteczności. ZP zakończona zgonem. Wyniki z badania dla edoksabanu.....	105
Tab. 46. Analiza skuteczności. Zgon, bez wykluczenia ZP. Wyniki z badania dla edoksabanu.....	105
Tab. 47. Analiza skuteczności. ZP niezakończona zgonem, z lub bez ZŻG. Wyniki z badania dla edoksabanu.....	106
Tab. 48. Analiza skuteczności. Wyłącznie ZŻG. Wyniki z badania dla edoksabanu.....	106
Tab. 49. Analiza skuteczności. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny. Wyniki z badania dla edoksabanu.....	106
Tab. 50. Analiza skuteczności. Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ. Wyniki z badań dla dabigatranu.....	109
Tab. 51. Analiza skuteczności. ZP zakończona zgonem. Wyniki z badań dla dabigatranu.....	110
Tab. 52. Analiza skuteczności. ZP niezakończona zgonem. Wyniki z badań dla dabigatranu.....	112
Tab. 53. Analiza skuteczności. Objawowa ZŻG. Wyniki z badań dla dabigatranu.....	115

Tab. 54. Analiza skuteczności. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny. Wyniki z badań dla dabigatranu	118
Tab. 55. Analiza skuteczności. Nawrót ŻChZZ. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.....	120
Tab. 56. Analiza skuteczności. ZP zakończona zgonem. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.....	122
Tab. 57. Analiza skuteczności. Zgon, bez wykluczenia ZP. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.....	124
Tab. 58. Analiza skuteczności. ZP niezakończona zgonem. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.....	126
Tab. 59. Analiza skuteczności. Nawrót ZŻG. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.....	128
Tab. 60. Analiza skuteczności. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.....	130
Tab. 61. Analiza skuteczności. Porównania pośrednie – edoksaban vs dabigatran.....	132
Tab. 62. Analiza skuteczności. Porównania pośrednie – edoksaban vs rywaroksaban.....	135
Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa. Testowanie hipotezy wyższości edoksabanu w porównaniu z terapią warfaryną w zakresie punktów końcowych związanych z krwawieniem.....	138
Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa. Zgony. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013 supl).....	139
Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa. Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Wyniki z badania dla edoksabanu.....	141
Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa. Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Wyniki z badania dla edoksabanu – dawka 30 mg i 60 mg.....	141
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa. Poważne krwawienie. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013).....	143
Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa. Poważne krwawienie ogółem. Wyniki z badania dla edoksabanu – dawka 30 mg i 60 mg.....	144
Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa. Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013).....	145
Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa. Jakikolwiek krwawienie. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013).....	145
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa. Poważne zdarzenia niepożądane. Wyniki z badania dla edoksabanu.....	147
Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane. Wyniki z badania dla edoksabanu.....	149
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa. Zdarzenia sercowo-naczyniowe. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013 supl).....	151
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa. Przerwanie leczenia. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013).....	153
Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa. Korzyści kliniczne netto obejmujące nawrót ŻChZZ oraz poważne krwawienie. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013 supl).....	154
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa. Złożony punkt końcowy obejmujący: nawrót ŻChZZ, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, zatorowość obwodowa niezakończona zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wyniki z badania dla edoksabanu (na podstawie Büller 2013 supl).....	154
Tab. 77. Analiza bezpieczeństwa. Zgony. Wyniki z badań dla dabigatranu.....	158
Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa. Poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Wyniki z badań dla dabigatranu.....	160

Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa. Poważne krwawienie. Wyniki z badań dla dabigatranu.....	163
Tab. 80. Analiza bezpieczeństwa. Jakiegokolwiek krwawienie. Wyniki z badań dla dabigatranu.	165
Tab. 81. Analiza bezpieczeństwa. Poważne zdarzenia niepożądane. Wyniki z badań dla dabigatranu.	167
Tab. 82. Analiza bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane. Wyniki z badania dla dabigatranu.	172
Tab. 83. Analiza bezpieczeństwa. Zdarzenia sercowo-naczyniowe. Wyniki z badań dla dabigatranu.	175
Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa. Przerwanie leczenia. Wyniki z badań dla dabigatranu.	178
Tab. 85. Analiza bezpieczeństwa. Zgony. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.....	181
Tab. 86. Analiza bezpieczeństwa. Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.	183
Tab. 87. Analiza bezpieczeństwa. Poważne krwawienie. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.	186
Tab. 88. Analiza bezpieczeństwa. Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.....	189
Tab. 89. Analiza bezpieczeństwa. Poważne zdarzenia niepożądane. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.....	191
Tab. 90. Analiza bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.....	196
Tab. 91. Analiza bezpieczeństwa. Zdarzenia sercowo-naczyniowe. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.....	199
Tab. 92. Analiza bezpieczeństwa. Przerwanie leczenia. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.....	203
Tab. 93. Analiza bezpieczeństwa. Korzyści kliniczne netto obejmujące ŻChZZ oraz poważne krwawienie. Wyniki z badań dla rywaroksabanu.	205
Tab. 94. Analiza bezpieczeństwa. Porównania pośrednie – edoksaban (całkowity okres badania) vs dabigatran.	209
Tab. 95. Analiza bezpieczeństwa. Porównania pośrednie – edoksaban (okres stosowania leczenia) vs dabigatran.....	210
Tab. 96. Analiza bezpieczeństwa. Porównania pośrednie – edoksaban (populacja łączona) vs rywaroksaban (populacja łączona).....	214
Tab. 97. Analiza bezpieczeństwa. Porównania pośrednie – edoksaban (populacja łączona) vs rywaroksaban (pacjenci z ZP).....	217
Tab. 98. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla edoksabanu – data ostatniego przeszukiwania: 21.03.2016.	241
Tab. 99. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla edoksabanu – data ostatniego przeszukiwania: 21.03.2016.	241
Tab. 100. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla edoksabanu – data ostatniego przeszukiwania: 21.03.2016.	242
Tab. 101. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (VKA jako wspólny komparator) – data ostatniego przeszukiwania: 04.04.2016.....	243
Tab. 102. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (VKA jako wspólny komparator) – data ostatniego przeszukiwania: 04.04.2016.....	244

Tab. 103. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów na użytek porównania pośredniego (VKA jako wspólny komparator) – data ostatniego przeszukiwania: 04.04.2016.....	245
Tab. 104. Badania pierwotne włączone do przeglądu – edoksaban.....	247
Tab. 105. Badania pierwotne włączone do przeglądu – komparatory.....	248
Tab. 106. Opracowania wtórne włączone do przeglądu – edoksaban.....	250
Tab. 107. Prace wykluczone z opracowania – badania pierwotne (edoksaban). Publikacje zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego baz danych.....	252
Tab. 108. Przegląd badań pierwotnych dla edoksabanu dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 07.06.2015. Badania wykluczone z przeglądu.....	254
Tab. 109. Przegląd badań dla edoksabanu dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 07.06.2015. Badania wykluczone z przeglądu.....	256
Tab. 110. Prace wykluczone z opracowania – badania pierwotne (komparatory).....	257
Tab. 111. Prace wykluczone z opracowania – opracowania wtórne (edoksaban).....	259

Spis rycin

Ryc. 1. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla edoksabanu – opracowania wtórne (diagram QUOROM).....	25
Ryc. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla edoksabanu – badania pierwotne (diagram QUOROM).....	59
Ryc. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – randomizowane badania kliniczne (diagram QUOROM).....	74
Ryc. 4. Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.....	107
Ryc. 5. Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.....	107
Ryc. 6. Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.....	108
Ryc. 7. Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.....	108
Ryc. 8. ZP niezakończona zgonem – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.....	110
Ryc. 9. ZP niezakończona zgonem – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.....	111
Ryc. 10. ZP niezakończona zgonem – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.....	111
Ryc. 11. ZP niezakończona zgonem – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.....	111
Ryc. 12. Objawowa ŻŻG – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.....	113
Ryc. 13. Objawowa ŻŻG – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.....	113
Ryc. 14. Objawowa ŻŻG – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.....	114
Ryc. 15. Objawowa ŻŻG – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.....	114
Ryc. 16. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.....	116
Ryc. 17. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.....	116
Ryc. 18. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.....	117
Ryc. 19. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.....	117
Ryc. 20. Nawrót ŻChZZ. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	119

Ryc. 21. Nawrót ŻChZZ. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.	119
Ryc. 22. ZP zakończona zgonem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.	121
Ryc. 23. ZP zakończona zgonem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.	121
Ryc. 24. Zgon, bez wykluczenia ZP. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.	123
Ryc. 25. Zgon, bez wykluczenia ZP. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.	123
Ryc. 26. ZP niezakończona zgonem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.	125
Ryc. 27. ZP niezakończona zgonem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.	125
Ryc. 28. Nawrót ŻŻG. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.	127
Ryc. 29. Nawrót ŻŻG. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.	127
Ryc. 30. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.	129
Ryc. 31. Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.	129
Ryc. 32. Zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	155
Ryc. 33. Zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	156
Ryc. 34. Zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	156
Ryc. 35. Zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	156
Ryc. 36. Zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	156
Ryc. 37. Zgon z dowolnej przyczyny – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	157
Ryc. 38. Zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	157
Ryc. 39. Zgon związany z ŻChZZ – całkowity okres badania i 30 dni po jego zakończeniu. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	157
Ryc. 40. Poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	159
Ryc. 41. Poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	159
Ryc. 42. Poważne krwawienie. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	161
Ryc. 43. Poważne krwawienie. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	161

Ryc. 44. Poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	162
Ryc. 45. Poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	162
Ryc. 46. Jakiegokolwiek krwawienie. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	164
Ryc. 47. Jakiegokolwiek krwawienie. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	164
Ryc. 48. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	166
Ryc. 49. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	166
Ryc. 50. Zdarzenia niepożądane ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	169
Ryc. 51. Zdarzenia niepożądane ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	169
Ryc. 52. Zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	169
Ryc. 53. Zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	170
Ryc. 54. Ból kończyn. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	170
Ryc. 55. Ból kończyn. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	170
Ryc. 56. Ból głowy. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	170
Ryc. 57. Ból głowy. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	171
Ryc. 58. Ostry zespół wieńcowy. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	174
Ryc. 59. Ostry zespół wieńcowy. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	174
Ryc. 60. Przerwanie leczenia ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	176
Ryc. 61. Przerwanie leczenia ogółem. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	176
Ryc. 62. Przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	177
Ryc. 63. Przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	177
Ryc. 64. Przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: iloraz szans.	177
Ryc. 65. Przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji. Porównanie dabigatran vs warfaryna. Miara wyników: różnica ryzyka.	177
Ryc. 66. Zgon z dowolnej przyczyny. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.	179
Ryc. 67. Zgon z dowolnej przyczyny. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.	179
Ryc. 68. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.	180

Ryc. 69. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	180
Ryc. 70. Zgon związany z nowotworem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	180
Ryc. 71. Zgon związany z nowotworem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	180
Ryc. 72. Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	182
Ryc. 73. Pierwsze poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	182
Ryc. 74. Poważne krwawienie ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	185
Ryc. 75. Poważne krwawienie ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	185
Ryc. 76. Poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	185
Ryc. 77. Poważne krwawienie zakończone zgonem ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	185
Ryc. 78. Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	188
Ryc. 79. Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	188
Ryc. 80. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem, które wystąpiły w trakcie leczenia. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	190
Ryc. 81. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem, które wystąpiły w trakcie leczenia. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	190
Ryc. 82. Zdarzenia niepożądane ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	192
Ryc. 83. Zdarzenia niepożądane ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	193
Ryc. 84. Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	193
Ryc. 85. Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	193
Ryc. 86. Zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	193
Ryc. 87. Zdarzenia niepożądane ogółem, inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	194
Ryc. 88. Zapalenie nosogardła. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	194
Ryc. 89. Zapalenie nosogardła. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	194
Ryc. 90. Ból głowy. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	194

Ryc. 91. Ból głowy. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	195
Ryc. 92. Krwawienie z nosa. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	195
Ryc. 93. Krwawienie z nosa. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	195
Ryc. 94. Przerwanie leczenia ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	201
Ryc. 95. Przerwanie leczenia ogółem. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	201
Ryc. 96. Przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	201
Ryc. 97. Przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	201
Ryc. 98. Przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	202
Ryc. 99. Przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	202
Ryc. 100. Korzyści kliniczne netto obejmujące nawrót ŹChZZ oraz poważne krwawienie. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: iloraz szans.....	204
Ryc. 101. Korzyści kliniczne netto obejmujące nawrót ŹChZZ oraz poważne krwawienie. Porównanie rywaroksaban vs enoksaparyna/VKA. Miara wyników: różnica ryzyka.....	204

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009.
- APD 2016** Rdzanek E, Jakubczyk M, Niewada M. Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2016.
- Altman 1998** Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal*. 1998;317(7168):1309–1312.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50:683-91.
- Cochrane Collaboration** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>; ostatni dostęp: 2016.08.05.
- DrugLib** DrugLib, <http://www.druglib.com/>; ostatni dostęp: 2016.07.07.
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>; ostatni dostęp: 2016.07.07.
- MedWatch** Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>; ostatni dostęp: 2016.07.07.
- Prins 2013** Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis Journal*. 2013;11(1):21.
- PWPiLŻChZZ 2012** Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012. http://www.angio.org.pl/conf-data/pta1/files/ws_wytyczne_zchzz_2012%281%29.pdf; ostatni dostęp: 2016.03.18
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa, <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczenstwa-0>; ostatni dostęp: 2016.07.07.
- Bauersachs 2010** Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2010;363:2499-2510.
- Büller 2012** Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(14):1287-1297.
- Büller 2013** Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban Versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(15):1406-1415.
- Schulman 2009** Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(24):2342-2352.
- Schulman 2014b** Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism with Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-772.