

**Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu
zakrzepicy żył głębokich i
zatorowości płucnej oraz
zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy
żył głębokich i zatorowości płucnej**



Warszawa 2016

Autorzy raportu:

██ - HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- ██: wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- ██: ekstrakcja danych, synteza jakościowa
- ██: koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

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:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

██████████████████████████████████████
Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel. +48 22 335 61 40
tel. kom. +48 785 350 213
E-mail: ██

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	7
STRESZCZENIE	9
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	20
2 CEL ANALIZY	21
3 METODYKA	23
3.1 STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ	23
3.2 KRYTERIA KWALIFIKACJI BADAŃ	24
3.3 STRATEGIA EKSTRAKCJI DANYCH	26
3.4 METODY OCENY WIARYGODNOŚCI I UŻYTECZNOŚCI BADAŃ	26
3.5 METODY SYNTEZY DANYCH	28
3.6 METODA PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO	28
4 WYNIKI	30
4.1 WYNIKI PRZEGLĄDU BADAŃ WTÓRNYCH	30
4.2 WYNIKI PRZEGLĄDU BADAŃ PIERWOTNYCH	38
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego	41
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	48
4.2.3 Opis populacji	57
4.2.4 Opis punktów końcowych	71
4.2.5 Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	75
4.2.6 Profilaktyka zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	101
4.3 METAANALIZA SIĘCIOWA (NMA)	127
4.3.1 Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	127
4.3.2 Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	132
5 OGRANICZENIA ANALIZY	139
6 Dyskusja	141
6.1 DOSTĘPNE DANE I ZASTOSOWANE METODY	141
6.2 WYNIKI KOŃCOWE Z PRZEGLĄDU BADAŃ PIERWOTNYCH	142
6.2.1 Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	142
6.2.2 Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	144
6.3 WYNIKI INNYCH ANALIZ	146
6.3.1 Metaanalizy sieciowe	146
6.3.2 Inne przeglądy systematyczne i metaanalizy	148
6.4 INFORMACJE NA TEMAT BEZPIECZEŃSTWA APIKSABANU POCHODZĄCE ZE STRON INTERNETOWYCH URPL, EMA, FDA ..	149
7 WNIOSKI	152
8 ANEKS	153

8.1	STRATEGIA WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI DOTYCZĄCYCH APIKSABANU ORAZ KOMPparatorÓW W BAZIE MEDLINE (PUBMED) NA DZIEŃ 3.08.2016	153
8.2	AKTUALIZACJA STRATEGII WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI DOTYCZĄCYCH APIKSABANU ORAZ KOMPparatorÓW W BAZIE MEDLINE (PUBMED) NA DZIEŃ 12.12.2016	155
8.3	STRATEGIA WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI DOTYCZĄCYCH APIKSABANU ORAZ KOMPparatorÓW W BAZIE EMBASE NA DZIEŃ 3.08.2016	157
8.4	AKTUALIZACJA STRATEGII WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI DOTYCZĄCYCH APIKSABANU ORAZ KOMPparatorÓW W BAZIE EMBASE NA DZIEŃ 12.12.2016	158
8.5	STRATEGIA WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI DOTYCZĄCYCH APIKSABANU ORAZ KOMPparatorÓW W BAZIE COCHRANE NA DZIEŃ 3.08.2016	160
8.6	AKTUALIZACJA STRATEGII WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI DOTYCZĄCYCH APIKSABANU ORAZ KOMPparatorÓW W BAZIE COCHRANE NA DZIEŃ 12.12.2016	162
8.7	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO WG COCHRANE	164
8.8	OCENA JAKOŚCI BADANIA KLINICZNEGO WG JADAD I WSP	166
8.9	FORMULARZ EKSTRAKCJI DANYCH Z PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH (OPRACOWANIE WŁASNE AUTORÓW; FORMA ELEKTRONICZNA ZAIMPLEMENTOWANA W ARKUSZU MICROSOFT EXCEL)	167
8.10	ZESTAWIENIE ZAKWALIFIKOWANYCH DO PRZEGLĄDU BADAŃ WTÓRNYCH DOTYCZĄCYCH APIKSABANU	170
8.11	ZESTAWIENIE ODRZUCONYCH BADAŃ WTÓRNYCH WRAZ Z POWODEM ODRZUCENIA	171
8.12	OCENA JAKOŚCI BADAŃ WTÓRNYCH WG SKALI AMSTAR	173
8.13	ZESTAWIENIE BADAŃ PIERWOTNYCH ZAKWALIFIKOWANYCH DO ANALIZY	179
8.14	ZESTAWIENIE ODRZUCONYCH BADAŃ PIERWOTNYCH WRAZ Z POWODEM ODRZUCENIA	181
8.15	OPIS PACJENTÓW, KTÓRZY NIE UKOŃCZYLI BADAŃ	186
8.16	ANALIZA SUBPOPULACJI – BADAŃ APIKSABANU	188
8.17	LECZENIE ZAKRZEPICY ŻYŁ GŁĘBOKICH I ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ	193
8.17.1	<i>Dabigatran vs LMWH/VKA</i>	193
8.17.2	<i>Rywaroksaban vs LMWH/VKA</i>	200
8.17.3	<i>LMWH vs LMWH/VKA</i>	206
8.18	PROFILAKTYKA WTÓRNEJ ZAKRZEPICY ŻYŁ GŁĘBOKICH I ZATOROWOŚCI PŁUCNEJ	211
8.18.1	<i>Dabigatran vs placebo</i>	211
8.18.2	<i>Rywaroksaban vs placebo</i>	212
8.18.3	<i>VKA vs placebo</i>	213
8.19	METODYKA METAANALIZ SIECIOWYCH	217
8.19.1	<i>Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej</i>	217
8.19.2	<i>Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej</i>	225
8.20	ZGODNOŚĆ ANALIZY Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI DLA ANALIZY KLINICZNEJ (WG ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DN. 02.04.2012 R.)	237
SPIS TABEL		239
SPIS RYCIN		245
PIŚMIENNICTWO		248

SKRÓTY I AKRONIMY

ACA	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>available-case analysis</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
b.d.	brak danych
BID	dwa razy dziennie
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CrI	przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i>)
DB	metoda podwójnie ślepej próby (ang. <i>double blind</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
INR	znormalizowany wskaźnik aktywności protrombiny (ang. <i>international normalized ratio</i>)
IQR	przedział międzykwartylowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
IVRS	interaktywny system odpowiedzi głosowych (ang. <i>interactive voice response system</i>)
LMWH	heparyna drobnocząsteczkowa (ang. <i>low-molecular-weight heparin</i>)
mITT	zmodyfikowana analiza ITT (ang. <i>modified intention to treat</i>)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne

NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
OL	metoda próby otwartej (ang. <i>open label</i>)
PP	analiza zgodna z protokołem (ang. <i>per protocol</i>)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
UFH	heparyna niefrakcjonowana (ang. <i>unfractionated heparin</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VKA	antagonista witaminy K (ang. <i>vitamin k antagonist</i>)
ZP	zatorowość płucna
ZŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) obejmuje zakrzepicę żył głębokich (ZŻG) oraz jej powikłanie – zatorowość płucną (ZP). Zakrzepica żył głębokich to powstanie zakrzepu w układzie żył głębokich (pod powięzią głęboką kończyny), najczęściej kończyn dolnych. Tradycyjne określenie ZŻG obejmuje również zakrzepicę w żyłach prześzywających i żyłach biodrowych. Zatorowość płucna polega na zamknięciu lub zwężeniu tętnicy płucnej lub części jej rozgałęzień przez materiał zatorowy, będący najczęściej powikłaniem ZŻG (skrzeplinowy zator tętnicy płucnej). Leczenie ŻChZZ obejmuje podawanie leków przeciwzakrzepowych, a standardem postępowania jest terapia heparynami drobnocząsteczkowymi (LMWH) oraz antagonistami witaminy K (VKA).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest trzecią pod względem częstości chorobą sercowo-naczyniową, a rocznie zapada na nią od 104 do 183 osób na 100 tys. osób pochodzenia europejskiego. Na podstawie danych europejskich można przyjąć, że w Polsce na zakrzepicę żył głębokich co roku zapada ok. 60 tysięcy osób, natomiast na zatorowość płucną ok. 37 tysięcy osób.

Cel opracowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej w porównaniu do leków refundowanych w tym wskazaniu w Polsce.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu oraz zdefiniowanych komparatorów (terapia standardowa, dabigatran, rywaroksaban, VKA, LMWH) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook* oraz za pomocą skali Jadad. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez co najmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej. W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu ze zdefiniowanymi komparatorami, wykonano porównanie pośrednie przy użyciu metody Buchera. Przegląd

systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)* Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 roku oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 8 randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, w tym:

- jedno badanie apiksabanu - AMPLIFY,
- dwa badania dabigatranu - RE-COVER, RE-COVER II,
- dwa badania rywaroksabanu - EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE,
- trzy badania heparyn drobnocząsteczkowych - Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005.

Ponadto do analizy włączono 7 randomizowanych badań klinicznych dotyczących profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, w tym:

- jedno badania apiksabanu - AMPLIFY-EXT,
- jedno badanie dabigatranu - RE-SONATE,
- jedno badania rywaroksabanu - EINSTEIN-EXT,
- cztery badania antagonistów witaminy K - WODIT DVT, WODIT PE, PADIS PE i Kearon 1999.

Wszystkie badania zakwalifikowane do analizy klinicznej były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Badania AMPLIFY, AMPLIFY-EXT, RE-COVER, RE-COVER II, RE-SONATE, EINSTEIN-EXT, PADIS PE i Kearon 1999 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego, badania EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, Lopaciuk 1999 i Lopez-Beret 2011, WODIT DVT i WODIT PE charakteryzowały się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego, a badanie Kucher 2005 wysokim ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W analizie klinicznej opisano porównanie bezpośrednio skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu z terapią standardową (LMWH/VKA) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej na podstawie badania AMPLIFY. Ponadto przeprowadzono porównania pośrednie apiksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz monoterapią LMWH przez wspólny komparator, jakim była terapia standardowa. W porównaniu pośrednim dane dla apiksabanu pochodziły z badania AMPLIFY, dla dabigatranu z badań RE-COVER i RE-COVER II, dla rywaroksabanu z badań EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE, a dla monoterapii LMWH z badań Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005.

Podsumowanie wyników dotyczących apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przedstawiono w Tab. 1.

Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono brak istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a terapią standardową (LMWH/VKA), dabigatranem, rywaroksabanem i monoterapią LMWH pod względem skuteczności leczenia, w tym następujących punktów końcowych:

- nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z powodu ŻChZZ,
- objawowa zakrzepica żył głębokich,
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem,
- zgon związany z ŻChZZ.

Wykazano natomiast znamienne różnice pomiędzy lekami pod względem bezpieczeństwa terapii.

Na podstawie porównania bezpośredniego apiksabanu z terapią standardową heparynami drobnocząsteczkowymi i antagonistami witaminy K odnotowano istotną przewagę apiksabanu nad komparatorem pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia takich punktów końcowych jak: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie (także dla części składowych tego złożonego punktu końcowego), co najmniej jedno zdarzenie niepożądane oraz zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia. Nie zidentyfikowano natomiast statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi lekami pod względem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W porównaniu pośrednim wykazano przewagę apiksabanu nad dabigatranem pod względem mniejszego ryzyka poważnych lub klinicznie istotnych krwawień, poważnych krwawień, a także ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia. Nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień, zgonu z dowolnej przyczyny, zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Porównanie pośrednie apiksabanu z rywaroksabanem wskazało na przewagę apiksabanu nad komparatorem pod względem mniejszego ryzyka poważnych i klinicznie istotnych mniejszych krwawień, klinicznie istotnych mniejszych krwawień, zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia. Nie odnotowano natomiast różnic pomiędzy lekami pod względem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na ograniczoną ilość danych w porównaniu pośrednim apiksabanu z monoterapią LMWH dotyczącym bezpieczeństwa analizowano jedynie występowanie poważnych krwawień oraz zgonu z dowolnej przyczyny. Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy terapiami pod względem tych punktów końcowych.

Tab. 1 Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z LMWH/VKA, dabigatranem, rywaroksabanem i monoterapią LMWH w leczeniu ŻŻG i ŻP (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie) – miara RR (95% CI)

Punkt końcowy	apiksaban vs LMWH/VKA (porównanie bezpośrednie)	apiksaban vs dabigatran (porównanie pośrednie)	apiksaban vs rywaroksaban (porównanie pośrednie)	apiksaban vs LMWH (porównanie pośrednie)
nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	0,84 (0,60; 1,18)	0,77 (0,47; 1,27)	0,93 (0,53; 1,66)	2,63 (0,91; 7,55)
objawowa zakrzepica żył głębokich	0,61 (0,35; 1,06)	0,52 (0,26; 1,06)	0,85 (0,34; 2,13)	1,61 (0,48; 5,32)
objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	1,19 (0,68; 2,06)	1,19 (0,32; 4,45)	1,05 (0,52; 2,12)	1,95 (0,09; 42,73)
zgon związany z ŻChZZ	0,81 (0,38; 1,72)	0,62 (0,03; 13,92)	0,7 (0,24; 2,05)	2,53 (0,09; 67,68)
poważne krwawienie	0,31 (0,17; 0,55)	0,41 (0,2; 0,84)	0,56 (0,28; 1,12)	1,19 (0,18; 7,87)
poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,44 (0,36; 0,55)	0,70 (0,51; 0,95)	0,47 (0,36; 0,61)	b.d.
klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,48 (0,38; 0,61)	0,80 (0,51; 1,24)	0,48 (0,36; 0,63)	b.d.
zgon z dowolnej przyczyny	0,79 (0,53; 1,19)	0,79 (0,44; 1,41)	0,75 (0,45; 1,23)	0,71 (0,3; 1,64)
zdarzenie niepożądane	0,94 (0,91; 0,97)	0,99 (0,94; 1,04)	0,93 (0,89; 0,97)	b.d.
ciężkie zdarzenie niepożądane	1,02 (0,90; 1,16)	0,96 (0,79; 1,17)	1,07 (0,88; 1,3)	b.d.
zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	0,82 (0,67; 1,00)	0,75 (0,56; 0,99)	0,71 (0,54; 0,94)	b.d.

Profilaktyka wtórna zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W analizie klinicznej opisano porównanie bezpośrednie skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w dawce 2,5 mg BID oraz 5 mg BID z placebo w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej na podstawie badania AMPLIFY-EXT. Ponadto przeprowadzono porównania pośrednie apiksabanu w obu dawkach z dabigatranem, rywaroksabanem oraz antagonistami witamy K przez wspólny komparator, jakim było placebo. W porównaniu pośrednim dane dla apiksabanu pochodziły z badania AMPLIFY-EXT, dla dabigatranu z badania RE-SONATE, dla rywaroksabanu z badania EINSTEIN-EXT, a dla VKA z badań WODIT DVT, WODIT PE, PADIS PE i Kearon 1999.

Podsumowanie wyników dotyczących apiksabanu w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przedstawiono w Tab. 2.

Analiza danych wykazała przewagę apiksabanu w obu dawkach nad placebo pod względem mniejszego ryzyka nawrotu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgonu z po-

wodu ŻChZZ oraz pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia objawowej zakrzepicy żył głębokich. Stwierdzono także istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia objawowej zatorowości płucnej niezakończonych zgonem wśród pacjentów leczonych apiksabanem 5 mg BID w porównaniu z placebo. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy apiksabanem w obu dawkach a placebo pod względem ryzyka zgonu związanego z ŻChZZ.

W wyniku przeprowadzonych porównań pośrednich stwierdzono brak znamienych różnic pomiędzy terapią apiksabanem w dawkach 2,5 mg BID i 5 mg BID a dabigatranem, rywaroksabanem i VKA pod względem ryzyka wystąpienia punktów końcowych dotyczących skuteczności (nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z powodu ŻChZZ, objawowa zakrzepica żył głębokich, objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem oraz zgon związany z ŻChZZ).

Wyniki analizy dotyczące bezpieczeństwa wskazały na brak znamienych różnic pomiędzy apiksabanem w obu dawkach a placebo pod względem ryzyka wystąpienia poważnych i klinicznie istotnych mniejszych krwawień oraz części składowych tego złożonego punktu końcowego. Odnotowano natomiast istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia u pacjentów leczonych apiksabanem w obu dawkach w porównaniu z placebo. Stwierdzono także przewagę apiksabanu 5 mg BID nad placebo pod względem mniejszego ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego.

Porównanie pośrednie apiksabanu z dabigatranem wskazało na przewagę apiksabanu w dawce 2,5 mg BID nad komparatorem pod względem ryzyka wystąpienia poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień, natomiast dla porównania z wyższą dawką apiksabanu nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami pod względem tego punktu końcowego. Stwierdzono brak znamienych różnic pomiędzy apiksabanem w obu dawkach a dabigatranem w ryzyku wystąpienia poważnych krwawień, klinicznie istotnych mniejszych krwawień, co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia.

Analiza danych wskazała na istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień u pacjentów leczonych apiksabanem w obu dawkach w porównaniu z rywaroksabanem. Stwierdzono także przewagę apiksabanu 2,5 mg BID nad rywaroksabanem pod względem ryzyka klinicznie istotnych mniejszych krwawień. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy terapiami pod względem ryzyka poważnych krwawień, i zgonu z dowolnej przyczyny. Ze względu na brak danych dla rywaroksabanu nie przeprowadzono analizy występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia.

W porównaniu pośrednim apiksabanu z VKA dotyczącym bezpieczeństwa, ze względu na brak danych, analizowano jedynie występowanie poważnych krwawień oraz zgonu z dowolnej przyczyny. Stwierdzono przewagę apiksabanu 5 mg BID nad VKA pod względem ryzyka poważnych krwawień. W przypadku pozostałych porównań nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami.

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA)

Na podstawie publikacji Cohen 2015 i Cohen 2016 oraz danych otrzymanych od zleceńiodawcy, w analizie klinicznej przedstawiono wyniki metaanaliz sieciowych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w leczeniu ZŻG i ZP oraz profilaktyce wtórnej ZŻG i ZP.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W metaanalizie sieciowej dotyczącej leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono porównanie pośrednie apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu i edoksabanu przez wspólny komparator – terapię standardową.

Metaanaliza sieciowa wskazała na brak istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i edoksabanem pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności.

Odnotowano natomiast istotną przewagę apiksabanu nad wszystkimi komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia poważnych krwawień lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień. Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych krwawień wśród pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z terapią standardową, dabigatranem i edoksabanem, a także mniejsze ryzyko klinicznie istotnych mniejszych krwawień w grupie apiksabanu w porównaniu z terapią standardową, rywaroksabanem i dabigatranem.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem, edoksabanem i terapią standardową pod względem ryzyka wystąpienia punktów końcowych: zgon z dowolnej przyczyny, ZP niezakończona zgonem, ZŻG, zgon związany z ŻChZZ, inny zgon, krwawienie wewnątrzczaszkowe oraz zaprzestanie leczenia.

Wyniki metaanalizy sieciowej były zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej w porównaniach pośrednich przeprowadzonych metodą Buchera.

Tab. 2 Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z placebo, dabigatranem, rywaroksabanem i VKA w profilaktyce wtórnej ŻChZP (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie) – miara RR (95% CI)

Punkt końcowy	Apiksaban 2,5 mg BID				Apiksaban 5 mg BID			
	apiksaban vs placebo (porównanie bezpośrednie)	apiksaban vs dabigatran (porównanie pośrednie)	apiksaban vs rywaroksaban (porównanie pośrednie)	apiksaban vs VKA (porównanie pośrednie)	apiksaban vs placebo (porównanie bezpośrednie)	apiksaban vs dabigatran (porównanie pośrednie)	apiksaban vs rywaroksaban (porównanie pośrednie)	apiksaban vs VKA (porównanie pośrednie)
nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	0,19 (0,11; 0,33)	2,38 (0,67; 8,42)	1,00 (0,4; 2,53)	1,9 (0,67; 5,35)	0,20 (0,11; 0,34)	2,5 (0,71; 8,79)	1,05 (0,42; 2,63)	2,0 (0,72; 5,57)
objawowa zakrzepica żył głębokich	0,11 (0,05; 0,26)	1,22 (0,23; 6,39)	0,69 (0,19; 2,46)	1,1 (0,17; 7,18)	0,15 (0,07; 0,32)	1,67 (0,34; 8,29)	0,94 (0,28; 3,14)	1,5 (0,24; 9,37)
objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	0,53 (0,22; 1,23)	7,57 (0,85; 67,82)	3,53 (0,63; 19,68)	4,42 (1,04; 18,8)	0,27 (0,09; 0,82)	3,86 (0,38; 38,83)	1,8 (0,28; 11,61)	2,25 (0,45; 11,37)
zgon związany z ŻChZZ	0,28 (0,06; 1,35)	b.d.	0,28 (0,01; 6,82)	0,8 (0,02; 27,95)	0,44 (0,11; 1,68)	b.d.	0,44 (0,02; 9,61)	1,26 (0,04; 39,86)
poważne krwawienie	0,49 (0,09; 2,69)	0,1 (0,0; 3,3)	0,06 (0; 1,62)	0,15 (0,02; 1,12)	0,25 (0,03; 2,28)	0,05 (0,0; 2,21)	0,03 (0; 1,1)	0,08 (0,01; 0,89)
poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	1,21 (0,70; 2,11)	0,42 (0,18; 0,98)	0,24 (0,09; 0,63)	b.d.	1,62 (0,96; 2,74)	0,56 (0,24; 1,29)	0,32 (0,12; 0,83)	b.d.
klinicznie istotne mniejsze krwawienie	1,30 (0,72; 2,34)	0,48 (0,2; 1,14)	0,29 (0,11; 0,78)	b.d.	1,82 (1,05; 3,17)	0,67 (0,28; 1,57)	0,4 (0,15; 1,08)	b.d.
zgon z dowolnej przyczyny	0,49 (0,20; 1,22)	b.d.	1 (0,08; 13,1)	1,4 (0,12; 15,78)	0,29 (0,10; 0,88)	b.d.	0,59 (0,04; 8,37)	0,83 (0,07; 10,13)
zdarzenie niepożądane	0,97 (0,91; 1,03)	0,94 (0,83; 1,07)	b.d.	b.d.	0,91 (0,85; 0,97)	0,88 (0,78; 1)	b.d.	b.d.
ciężkie zdarzenie niepożądane	0,70 (0,56; 0,87)	0,93 (0,61; 1,44)	b.d.	b.d.	0,69 (0,55; 0,86)	0,92 (0,6; 1,42)	b.d.	b.d.

Punkt końcowy	Apiksaban 2,5 mg BID				Apiksaban 5 mg BID			
	apiksaban vs placebo (porównanie bezpośrednie)	apiksaban vs dabigatran (porównanie pośrednie)	apiksaban vs ryw aroksaban (porównanie pośrednie)	apiksaban vs VKA (porównanie pośrednie)	apiksaban vs placebo (porównanie bezpośrednie)	apiksaban vs dabigatran (porównanie pośrednie)	apiksaban vs ryw aroksaban (porównanie pośrednie)	apiksaban vs VKA (porównanie pośrednie)
zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	0,49 (0,37; 0,65)	0,83 (0,53; 1,29)	b.d.	b.d.	0,46 (0,35; 0,62)	0,78 (0,5; 1,23)	b.d.	b.d.

Profilaktyka wtórna zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W metaanalizie sieciowej dotyczącej profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono porównanie pośrednie apiksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem, warfaryną (docelowy INR 2,0-3,0) i aspiryną przez wspólny komparator - placebo.

Metaanaliza sieciowa wskazała na brak znamiennej różnicy pomiędzy apiksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i warfaryną pod względem nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej i zgonu związanego z ŻChZZ.

Analiza ryzyka poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień wskazała na przewagę apiksabanu w dawce 2,5 mg BID nad dabigatranem, rywaroksabanem oraz warfaryną, a także [REDACTED]

Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko klinicznie istotnych mniejszych krwawień wśród pacjentów leczonych apiksabanem 2,5 mg BID w porównaniu z rywaroksabanem i warfaryną oraz [REDACTED]

Odnotowano istotnie większe ryzyko zatorowości płucnej niezakończonyj zgonem wśród pacjentów przyjmujących apiksaban 2,5 mg BID w porównaniu z dabigatranem oraz warfaryną. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem 2,5 mg BID a rywaroksabanem [REDACTED]

Wyniki metaanalizy sieciowej dot. profilaktyki wtórnej ZŻG i ZP różniły się od wyników porównań pośrednich metodą Buchera. Przyczyną rozbieżności był różny zestaw badań włączony do obu analiz oraz włączenie dodatkowych komparatorów do NMA (aspiryna, niskie dawki warfaryny). Różnice widoczne są przede wszystkim w punktach końcowych:

- poważne krwawienie - w NMA uzyskano istotną statystycznie przewagę apiksabanu 2,5 mg nad rywaroksabanem i nad VKA oraz [REDACTED]

██████████ natomiast w porównaniu metodą Buchera wyniki nie były istotne statystycznie,

- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem - w NMA stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie apiksabanu 2,5 mg w porównaniu z dabigatranem i VKA, natomiast w porównaniu metodą Buchera wyniki nie były istotne statystycznie.

Inne przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy klinicznej włączono 4 badania wtórne dotyczące leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: Cohen 2015, Mantha 2015, Kang 2014, Castelluci 2014 oraz 5 badań wtórnych dotyczących profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: Cohen 2016, Sindet-Pedersen 2015, Sobieraj 2015, Rollins 2014 i Alotaibi 2014. Badania Cohen 2015 i Cohen 2016 opisano w sekcji dotyczącej metaanalizy sieciowej.

We wszystkich odnalezionych przeglądach systematycznych porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

W przeglądach systematycznych dotyczących leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej wykazano podobną skuteczność apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu i edoksabanu pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ oraz zgonu. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa, a w tym poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia wskazały na przewagę apiksabanu nad pozostałymi terapiami. W badaniach wtórnych dotyczących profilaktyki ŻŻG i ZP analizowano skuteczność i bezpieczeństwo m.in apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu, VKA i aspiryny. Wyniki analiz wskazują, iż apiksaban, rywaroksaban i dabigatran to skuteczne leki w prewencji wtórnej ŻChZZ. Odnotowano jednak różnice pomiędzy tymi terapiami pod względem ryzyka krwawienia, a najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa stwierdzono w przypadku apiksabanu w porównaniu zarówno z dabigatranem i rywaroksabanem, jak i aspiryną i warfaryną.

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż terapie stosowane w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej charakteryzują się zbliżoną skutecznością pod względem redukcji ryzyka nawrotów ŻChZZ i zgonów związanych z ŻChZZ. Stwierdzono natomiast różnice pomiędzy terapiami pod względem profilu bezpieczeństwa. **Wykazano, iż apiksaban charakteryzuje się mniejszym ryzykiem poważnych krwawień lub klinicznie istotnych krwawień w porównaniu z terapią standardową (LMWH/VKA), dabigatranem, rywaroksabanem oraz VKA.**

W związku z powyższym, apiksaban jako opcja terapeutyczna w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej charakteryzuje się zbliżoną skutecznością oraz

bardziej korzystnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do innych terapii refundowanych w Polsce w omawianym wskazaniu.

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument – Analiza problemu decyzyjnego.¹

2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO(S).

Tab. 3. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO(S)

Pacjenci	1. Dorośli z zakrzepicą żył głębokich lub/i z zatorowością płucną 2. Dorośli z ryzykiem nawrotu zakrzepicy żył głębokich lub/i zatorowości płucnej
Interwencja	Apiksaban (dawkowanie zgodne z ChPL)
Komparator	<ul style="list-style-type: none">- terapia standardowa (heparyna drobnocząsteczkowa i/lub antagonistą witaminy K)- dabigatran- ryw aroksaban- placebo (w profilaktyce wtórnej ZŻG i/lub ZP) Uwzględnione heparyny drobnocząsteczkowe refundowane w Polsce: dalteparyna, enoksaparyna i nadroparyna. Uwzględnione leki z grupy antagonistów witaminy K refundowane w Polsce: warfaryna i acenokumarol
Miary efektów	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none">- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ,- objawowa zakrzepica żył głębokich,- objawowa zatorowość płucna nie zakończona zgonem,- zgon związany z ŻChZZ Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">- poważne krwawienie,- poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,- klinicznie istotne mniejsze krwawienie,- zgon z dowolnej przyczyny,- zdarzenie niepożądane,- ciężkie zdarzenie niepożądane,- zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych

Wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje jedno ze wskazań rejestracyjnych produktu leczniczego Eliquis®: leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i/lub zatorowości

płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowi ZŻG i/lub ZP u dorosłych. Na użytek analizy, opierając się na wytycznych klinicznych oraz wtórnie na założeniach ze zidentyfikowanych badań klinicznych, przyjęto, że profilaktyka wtórna powinna być poprzedzona co najmniej 3-miesięcznym okresem leczenia.

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie apiksabanu, w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego Eliquis® w leczeniu ZŻG i ZP i profilaktyce wtórnej ZŻG i ZP. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Eliquis® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania do stosowania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza problemu decyzyjnego.¹

Wyboru komparatora dla analizowanej interwencji dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, wytyczne praktyki klinicznej oraz dostępne dane kliniczne. Do analizy włączono wszystkie leki refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu: dabigatran, rywaroksaban, heparyny drobnocząsteczkowe (dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna) oraz antagonistów witaminy K (warfaryna, acenokumarol). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi do stosowania u pacjentów z ZŻG i ZP rekomendowane są także edoksaban i fondaparynuks, jednak ze względu na brak finansowania ze środków publicznych w Polsce interwencje te nie zostały włączone jako komparatory do analizy. W analizie nie uwzględniono także heparyny niefrakcjonowanej, która podawana w ciągłym wlewie dożylnym stosowana jest niemal wyłącznie w warunkach szpitalnych i obecnie zastępowana jest heparynami drobnocząsteczkowymi.²

Punktami końcowymi ocenianymi w analizie klinicznej będą:

- w analizie skuteczności:
 - nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ,
 - objawowa zakrzepica żył głębokich,
 - objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem,
 - zgon związany z ŻChZZ
- w analizie bezpieczeństwa:
 - poważne krwawienie,
 - poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - zdarzenie niepożądane,
 - ciężkie zdarzenie niepożądane,
 - zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia.

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych dotyczących apiksabanu i zdefiniowanych komparatorów oraz pod kątem badań wtórnych (przebiegów systematycznych i metaanaliz) dotyczących apiksabanu (pierwsze wyszukiwanie przeprowadzono 3.08.2016, aktualizację 12.12.2016)

- MEDLINE: do 12.12.2016,
- EMBASE: do 12.12.2016,
- Cochrane Library: do 12.12.2016.

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

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

- DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
- FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
- HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.4). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

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

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (Tab. 4).

Na użytek analizy, opierając się na wytycznych klinicznych oraz wtórnie na założeniach ze zidentyfikowanych badań klinicznych, przyjęto, że profilaktyka wtórna powinna być poprzedzona co najmniej 3-miesięcznym okresem leczenia.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dorośli z zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną lub dorośli z ryzykiem nawrotu zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej	niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	apiksaban (dawkowanie zgodne z ChPL)	niespełnienie kryteriów włączenia
Komparatory	<p>leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia standardowa (heparyny drobnocząsteczkowe/antagoniści witaminy K) - dabigatran - ryw aroksaban - heparyny drobnocząsteczkowe <p>profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dabigatran - ryw aroksaban - heparyny drobnocząsteczkowe - antagoniści witaminy K - placebo (komparator na użytek porównania pośredniego) <p>heparyny drobnocząsteczkowe obejmowały refundowane w Polsce: dalteparynę, enoksaparynę i nadroparynę; natomiast do antagonistów witaminy K należała warfaryna i acenokumarol</p>	inne niż definiowane w kryteriach włączenia, dawkowanie niezgodne z ChPL
Punkty końcowe	<p>skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ, - objawowa zakrzepica żył głębokich, - objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem, - zgon związany z ŻChZZ <p>bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poważne krwawienie, - poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie, - klinicznie istotne mniejsze krwawienie, - zgon z dowolnej przyczyny, - zdarzenie niepożądane, - ciężkie zdarzenie niepożądane, - zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia 	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2010 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) raporty badań klinicznych listy do redakcji
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski

Do analizy włączono również opracowania wtórne dotyczące zastosowania apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, które spełniały kryteria przeglądu systematycznego oraz w których przedstawiono oddzielne wyniki dla pacjentów leczonych jedynie apiksabanem, a nie dla całej grupy leczonych nowymi bezpośrednimi doustnymi antykoagulantami (apiksabanem, dabigatranem, rywaroksabanem i edoksabanem).

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.9) przez jednego z autorów opracowania [REDAKOWANE], a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [REDAKOWANE] pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* oraz skali Jadad (patrz aneks 8.7, 8.8).^{32,40} Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),

- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM* z 2016 roku (Tab. 5).

Tab. 5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2016

Typ badania	Rodzaj badania	Opis po dtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomised controlled trial, pRCT</i>)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial, CCT</i>).
	IID	Badanie je dnoramienne
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.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych. W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM.³ Do wykonania analizy wykorzystywano program Review Manager wersja 5.2 oraz Excel 2013.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk*, *RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, *RD*). Ponadto dla badań klinicznych apiksabanu obliczano także liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat*, *NNT*). Ze względu na różnice w czasie leczenia pomiędzy badaniami apiksabanu a badaniami porównywanych technologii, a co za tym idzie brak możliwości porównania wartości NNT nie obliczono NNT dla badań komparatorów.

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

3.6 Metoda porównania pośredniego

Jednym z prostszych i częściej stosowanych sposobów przeprowadzania porównania pośredniego jest tworzenie wspólnej puli wyników z aktywnych ramion pierwotnych badań kontrolowanych. Takie podejście nie ma przewagi nad porównaniem danych z badań obserwacyjnych, jest podatne na błędy i nieuzasadnione metodologicznie. Rozwiązaniem problemu jest posłużenie się metodą, w której ocenia się różnice pomiędzy alternatywami i wspólną kontrolą, w dwóch zestawach badań klinicznych, zachowując w ten sposób pierwotną randomizację. Porównanie pośrednie jest tym bardziej wiarygodne, im większa jest homogeniczność badań klinicznych włączonych do analizy.

Najbardziej znanym i uzasadnionym metodologicznie sposobem porównania pośredniego jest metoda opracowana przez Buchera i wsp. (1997).⁴ Pierwotnie została ona zastosowana przez autorów do oceny miar względnych, tj. ryzyka względnego (*RR* – ang. *relative risk*) i ilorazu szans (*OR* – ang. *odds ratio*).

W poniższej analizie porównanie pośrednie wykonano w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (1997) dla oceny miar względnych (przyjęto miarę *RR*). Zastosowanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (terapię standardową LMWH/VKA w przypadku leczenia ZŻG i ZP oraz placebo w przypadku profilaktyki ZŻG

i ZP) wynikało z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio apiksaban ze zdefiniowanymi komparatorami (dabigatranem, rywaroksabanem, LMWH, VKA).

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe:

- dotyczące skuteczności:
 - nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ,
 - objawowa zakrzepica żył głębokich,
 - objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem,
 - zgon związany z ŻChZZ,
- dotyczące bezpieczeństwa:
 - poważne krwawienie,
 - poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - zdarzenie niepożądane,
 - ciężkie zdarzenie niepożądane,
 - zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia.

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy klinicznej włączono 4 badania wtórne dotyczące leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: Cohen 2015⁷, Mantha 2015⁸, Kang 2014⁹, Castelluci 2014¹⁰ oraz 4 badania wtórne dotyczące profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: Cohen 2016¹¹, Sindet-Pedersen 2015¹², Sobieraj 2015¹³ i Rollins 2014¹⁴. Po analizie uwag AOTMiT dotyczących niezgodności względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. do analizy dołączono badanie Alotaibi 2014⁵ dotyczące profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędów publikacji, konflikt interesów.⁶ Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości. Dwa z odnalezionych badań wtórnych – Cohen 2015 i Cohen 2016 – charakteryzowały się wysoką jakością i uzyskały po 9 punktów w skali AMSTAR. Pozostałe przeglądy systematyczne charakteryzowały się umiarkowaną jakością i uzyskały 5-8 punktów. Szczegółowe wyniki oceny jakości badań wtórnych przedstawiono w aneksie 8.12. We wszystkich odnalezionych przeglądach systematycznych porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Opis zidentyfikowanych badań wtórnych wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono w Tab. 6. Dodatkowo w rozdziale 4.3 oraz aneksie 8.19 opisano szczegółowo metodykę oraz wyniki metaanaliz sieciowych Cohen 2015 oraz Cohen 2016.

W przeglądach systematycznych dotyczących leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej wykazano podobną skuteczność apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu i edoksabanu pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ oraz zgonu. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa, a w tym poważnego lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia wskazały na przewagę apiksabanu nad pozostałymi terapiami. W badaniach wtórnych dotyczących profilaktyki ŻŻG i ZP analizowano skuteczność i bezpieczeństwo m.in. apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu, VKA i aspiryny. Wyniki analiz wskazują, iż apiksaban, rywaroksaban i dabigatran to skuteczne leki w prewencji wtórnej ŻChZZ. Odnotowano jednak różnice pomiędzy tymi terapiami pod względem ryzyka krwawienia, a najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa stwierdzono w przypadku apiksabanu w porównaniu zarówno z dabigatranem i rywaroksabanem, jak i aspiryną i warfaryną.

Tab. 6. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski																														
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej																																	
Cohen 2015 ⁷ <u>źródła finansowania:</u> Bristol Myers Squibb, Pfizer	Cel: Ocena terapii apiksabanem, dabigatranem, rywaroksabanem, edoksabanem, VKA Synteza wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa) Przeszukane bazy (limit czasowy): Medline, Embase, Cochrane Library (14 lipca 2014)	Populacja: dorośli pacjenci z objawową ŻChZZ (ZŻG i/lub ZP), którzy otrzymali leczenie wstępne Porównane interwencje: apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, edoksaban, VKA Punkty końcowe: nawrót ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ, poważne krwawienie, klinicznie istotne mniejsze krwawienie, zgon Metodyka badań: RCT, faza III Inne: jedynie publikacje w języku angielskim	Włączone badania: Do metaanalizy sieciowej włączono 6 badań <ul style="list-style-type: none"> • apiksaban: AMPLIFY, • dabigatran: RE-COVER, RE-COVER II, • rywaroksaban: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, • edoksaban: Hokusai-VTE. Kluczowe wyniki: W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące apiksabanu – RR (95% CrI*), pogrubiono wyniki istotne statystycznie. <table border="1" data-bbox="1079 746 2042 1204"> <thead> <tr> <th>porównanie</th> <th>nawrót ŻChZZ lub zgon ŻChZZ</th> <th>poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie</th> <th>poważne krwawienie</th> <th>klinicznie istotne mniejsze krwawienie</th> <th>zgon</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>apiksaban vs VKA</td> <td>0,83 (0,59; 1,18)</td> <td>0,44 (0,35; 0,55)</td> <td>0,30 (0,16; 0,53)</td> <td>0,48 (0,38; 0,60)</td> <td>0,79 (0,52; 1,19)</td> </tr> <tr> <td>apiksaban vs rywaroksaban</td> <td>0,93 (0,59; 1,46)</td> <td>0,47 (0,36; 0,61)</td> <td>0,55 (0,27; 1,09)</td> <td>0,47 (0,36; 0,62)</td> <td>0,82 (0,50; 1,34)</td> </tr> <tr> <td>apiksaban vs dabigatran</td> <td>0,76 (0,47; 1,27)</td> <td>0,69 (0,51; 0,94)</td> <td>0,40 (0,19; 0,81)</td> <td>0,80 (0,57; 1,12)</td> <td>0,79 (0,44; 1,41)</td> </tr> <tr> <td>apiksaban vs edoksaban</td> <td>1,01 (0,63; 1,63)</td> <td>0,54 (0,41; 0,69)</td> <td>0,36 (0,18; 0,69)</td> <td>0,59 (0,45; 0,78)</td> <td>0,75 (0,47; 1,21)</td> </tr> </tbody> </table> Wnioski autorów przeglądu: Wyniki metaanalizy wykazały podobną skuteczność apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu i edoksabanu pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ lub zgonu ŻChZZ. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa (poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie) wskazały natomiast na przewagę apiksabanu	porównanie	nawrót ŻChZZ lub zgon ŻChZZ	poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	poważne krwawienie	klinicznie istotne mniejsze krwawienie	zgon	apiksaban vs VKA	0,83 (0,59; 1,18)	0,44 (0,35; 0,55)	0,30 (0,16; 0,53)	0,48 (0,38; 0,60)	0,79 (0,52; 1,19)	apiksaban vs rywaroksaban	0,93 (0,59; 1,46)	0,47 (0,36; 0,61)	0,55 (0,27; 1,09)	0,47 (0,36; 0,62)	0,82 (0,50; 1,34)	apiksaban vs dabigatran	0,76 (0,47; 1,27)	0,69 (0,51; 0,94)	0,40 (0,19; 0,81)	0,80 (0,57; 1,12)	0,79 (0,44; 1,41)	apiksaban vs edoksaban	1,01 (0,63; 1,63)	0,54 (0,41; 0,69)	0,36 (0,18; 0,69)	0,59 (0,45; 0,78)	0,75 (0,47; 1,21)
porównanie	nawrót ŻChZZ lub zgon ŻChZZ	poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	poważne krwawienie	klinicznie istotne mniejsze krwawienie	zgon																												
apiksaban vs VKA	0,83 (0,59; 1,18)	0,44 (0,35; 0,55)	0,30 (0,16; 0,53)	0,48 (0,38; 0,60)	0,79 (0,52; 1,19)																												
apiksaban vs rywaroksaban	0,93 (0,59; 1,46)	0,47 (0,36; 0,61)	0,55 (0,27; 1,09)	0,47 (0,36; 0,62)	0,82 (0,50; 1,34)																												
apiksaban vs dabigatran	0,76 (0,47; 1,27)	0,69 (0,51; 0,94)	0,40 (0,19; 0,81)	0,80 (0,57; 1,12)	0,79 (0,44; 1,41)																												
apiksaban vs edoksaban	1,01 (0,63; 1,63)	0,54 (0,41; 0,69)	0,36 (0,18; 0,69)	0,59 (0,45; 0,78)	0,75 (0,47; 1,21)																												

Badanie wórne	Metodyka	Kryteria selekcji badaó	Wnioski i wnioski
<p>Mantha 2015⁹ <u>ródła finansowania</u>; brak danych</p>	<p>Cel: ocena skuteczności apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu i edoksabanu w leczeniu ŹChZZ</p> <p>Synteza w yników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): PubMed, Embase (marzec 2014)</p>	<p>Populacja: doroóli pacjenci z ostrą ŹŹG i/lub ZP</p> <p>Porównane interwencje: apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, edoksaban</p> <p>Punkty koócowe: nawrót ŹChZZ, powaŹne krwawienie, zgon, powaŹne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie</p> <p>Metodyka badaó: RCT, faza III</p>	<p>nad pozostałymi terapiami.</p> <p>Włączone badania: Do analizy włączono 6 badaó klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • apiksaban: AMPLIFY, • dabigatran: RE-COVER, RE-COVER II, • rywaroksaban: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, • edoksaban: Hokusai-VTE. <p>Kluczowe wyniki: Nie stwierdzono istotnych róŹnic pomiędzy analizowanymi interwencjami pod względem ryzyka wystąpienia nawrotu ŹChZZ oraz pod względem ryzyka zgonu. Wykazano przewagę apiksabanu nad dabigatranem (RR=0,42; 95% CI: 0,21; 0,87; p=0,02) oraz apiksabanu nad edoksabanem (RR=0,37; 95% CI: 0,19; 0,73; p<0,001) pod względem ryzyka wystąpienia powaŹnego krwawienia, a takŹe przewagę apiksabanu nad dabigatranem, nad rywaroksabanem oraz nad edoksabanem pod względem ryzyka wystąpienia powaŹnego lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia (odpowiednio RR=0,71; 95% CI: 0,53; 0,96; p=0,02; RR=0,47; 95% CI: 0,37; 0,61; p<0,001 oraz RR=0,54; 95% CI: 0,42; 0,70; p<0,001).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: W analizie wykazano podobną skuteczność apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu i edoksabanu. Apiksaban charakteryzował się jednak korzystniejszym profilem bezpieczeóstwa pod względem ryzyka krwawieó w porównaniu z pozostałymi terapiami.</p>
<p>Kang 2014⁹ <u>ródła finansowania</u>; brak zewnętrznych róŹdeł finansowania</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu i edoksabanu w leczeniu ostrej ŹChZZ</p> <p>Synteza w yników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): Medline, Cochrane (listopad 2013)</p>	<p>Populacja: pacjenci z ostrą ŹChZZ</p> <p>Porównane interwencje: rywaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban</p> <p>Punkty koócowe: zgon, nawrót ŹChZZ, ŹŹG, ZP, powaŹne krwawienie</p> <p>Metodyka badaó: RCT</p>	<p>Włączone badania: Do analizy włączono 6 badaó klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • apiksaban: AMPLIFY, • dabigatran: RE-COVER, RE-COVER II, • rywaroksaban: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, • edoksaban: Hokusai-VTE. <p>Kluczowe wyniki: Nie stwierdzono istotnych róŹnic pomiędzy apiksabanem, dabigatranem, rywaroksabanem i edoksabanem pod względem ryzyka zgonu, nawrotu ŹChZZ, ŹŹG i ZP. Stwierdzono natomiast, iŹ dabigatran oraz edoksaban charakteryzują się wiókszym ryzykiem powaŹnych krwawieó niŹ apiksaban (odpowiednio RR=2,69; 95% CI: 1,19; 6,07 i RR=2,74; 95% CI: 1,40; 5,39).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wszystkie analizowane interwencje charakteryzują się skutecznością w leczeniu ŹChZZ, jeŹnak apiksaban charakteryzuje się najkorzyst-</p>

Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Badanie w tórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
<p>Castelluci 2014¹⁰</p> <p><u>źródło finansowania</u>: brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności terapii stosowanych w leczeniu ostrej ŻChZZ</p> <p>Synteza w wynikach: jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa)</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): Medline, Embase, Cochrane (styczeń-luty 2014)</p>	<p>Populacja: pacjenci z ostrą ŻChZZ</p> <p>Porównane interwencje: UFH/VKA, LMWH/VKA, fondaparinuks/VKA, LMWH/dabigatran, LMWH/edoksaban, rywaroksaban, apiksaban, LMWH</p> <p>Punkty końcowe: nawrót ŻChZZ, poważne krwawienie, zgon z powodu ŻChZZ, zgon z powodu krwawienia</p> <p>Metodyka badań: RCT</p>	<p>niejszym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>Włączone badania: Do analizy włączono 45 badań klinicznych, w tym 22 dotyczące porównania UFH/VKA vs LMWH/VKA, 12 dot. UFH/VKA vs LMWH, 3 dot. LMWH/VKA vs LMWH (Lopaciuk 1999, Das 1996, Romera 2009), 2 dot. fondaparinuksu/VKA vs LMWH lub UFH/VKA, 2 dot. dabigatranu vs LMWH/VKA (RE-COVER, RE-COVER II), 1 dot. apiksabanu vs LMWH/VKA (AMPLIFY), 1 dot. edoksabanu vs LMWH/VKA, 2 rywaroksabanu vs LMWH/VKA (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE)</p> <p>Kluczowe wyniki: Analizowane terapie charakteryzowały się podobną skutecznością pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ w porównaniu z LMWH/VKA (z wyjątkiem terapii UFH/VKA, która charakteryzowała się większym ryzykiem nawrotu ŻChZZ). Odnotowano istotnie mniejsze ryzyko krwawień wśród pacjentów leczonych apiksabanem (HR=0,31; 95% CrI: 0,15; 0,62) oraz rywaroksabanem (HR=0,55; 95% CrI: 0,35; 0,89) w porównaniu z LMWH/VKA oraz mniejszą częstość występowania poważnych krwawień w ciągu 3 miesięcy terapii – 0,28% (95% CrI: 0,14; 0,50) dla apiksabanu i 0,49% (95% CrI: 0,29; 0,85) dla rywaroksabanu, 0,89% (95% CrI: 0,66; 1,16) dla LMWH/VKA.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Metaanaliza wykazała brak istotnych różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy większością analizowanych terapii a terapią LMWH/VKA. Jednakże, stwierdzono, iż najmniej skuteczną terapią jest schemat UFH/VKA, natomiast leczenie apiksabanem i rywaroksabanem charakteryzują się najmniejszym ryzykiem krwawień.</p>
Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej			
<p>Cohen 2016¹¹</p> <p><u>źródła finansowania</u>: Bristol Myers Squibb, Pfizer</p>	<p>Cel: Ocena terapii apiksabanem, dabigatranem, rywaroksabanem, aspiryną i warfaryną w profilaktyce wtórnej ŻChZZ</p> <p>Synteza w wynikach: jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa)</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z ŻChZZ, którzy uprzednio leczeni byli z powodu ŻChZZ</p> <p>Porównane interwencje: apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, aspiryna, warfaryna</p>	<p>Włączone badania: Do metaanalizy sieciowej włączono 11 badań</p> <ul style="list-style-type: none"> • apiksaban: AMPLIFY-EXT, • rywaroksaban: EINSTEIN-EXT, • dabigatran: RE-SONATE, RE-MEDY, • warfaryna: LAFIT, ELATE, WODIT DVT, WODIT PE, PREVENT, • aspiryna: WARFASA, ASPIRE. <p>Kluczowe wyniki: W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe wyniki metaanalizy</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski																														
	<p>Przeszukane bazy (limit czasowy): Medline, Embase, Cochrane Library (pierwsze wyszukiwanie do 14 lipca 2014, aktualizacja 12 kwietnia 2016)</p>	<p>Punkty końcowe: nawrót ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ, poważne krwawienie, klinicznie istotne mniejsze krwawienie, zgon</p> <p>Metodyka badań: RCT, faza III</p> <p>Inne: w analizie przedstawiono wyniki dla apiksabanu jedynie w dawce 2,5 mg BID</p>	<p>sięciowej dotyczące apiksabanu – RR (95% CrI), pogrubiono wyniki istotne statystycznie</p> <table border="1" data-bbox="1084 357 2049 810"> <thead> <tr> <th>porównanie</th> <th>nawrót ŻChZZ lub zgon ŻChZZ</th> <th>poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie</th> <th>poważne krwawienie</th> <th>klinicznie istotne mniejsze krwawienie</th> <th>zgon</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>apiksaban vs rywaroksaban</td> <td>1,01 (0,40; 2,71)</td> <td>0,23 (0,09; 0,59)</td> <td>0,03 (0,00; 0,65)</td> <td>0,28 (0,10; 0,73)</td> <td>1,16 (0,08; 41,59)</td> </tr> <tr> <td>apiksaban vs dabigatran</td> <td>1,77 (0,70; 4,68)</td> <td>0,42 (0,18; 0,97)</td> <td>0,24 (0,02; 1,82)</td> <td>0,47 (0,19; 1,12)</td> <td>2,17 (0,39; 12,56)</td> </tr> <tr> <td>apiksaban vs aspiryna</td> <td>0,28 (0,14; 0,51)</td> <td>0,82 (0,33; 2,04)</td> <td>0,34 (0,03; 2,51)</td> <td>0,71 (0,20; 2,43)</td> <td>0,55 (0,17; 1,71)</td> </tr> <tr> <td>apiksaban vs warfaryna</td> <td>2,37 (0,94; 6,13)</td> <td>0,23 (0,10; 0,55)</td> <td>0,13 (0,01; 0,92)</td> <td>0,26 (0,11; 0,64)</td> <td>1,93 (0,39; 9,91)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wyniki metaanalizy sięciowej wskazują, iż apiksaban, rywaroksaban i dabigatran to skuteczne leki w prewencji wtórnej ŻChZZ. Odnotowano różnice pomiędzy tymi terapiami pod względem ryzyka krwawienia – najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa stwierdzono w przypadku apiksabanu w porównaniu zarówno z dabigatranem i rywaroksabanem, jak i aspiryną i warfaryną.</p>	porównanie	nawrót ŻChZZ lub zgon ŻChZZ	poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	poważne krwawienie	klinicznie istotne mniejsze krwawienie	zgon	apiksaban vs rywaroksaban	1,01 (0,40; 2,71)	0,23 (0,09; 0,59)	0,03 (0,00; 0,65)	0,28 (0,10; 0,73)	1,16 (0,08; 41,59)	apiksaban vs dabigatran	1,77 (0,70; 4,68)	0,42 (0,18; 0,97)	0,24 (0,02; 1,82)	0,47 (0,19; 1,12)	2,17 (0,39; 12,56)	apiksaban vs aspiryna	0,28 (0,14; 0,51)	0,82 (0,33; 2,04)	0,34 (0,03; 2,51)	0,71 (0,20; 2,43)	0,55 (0,17; 1,71)	apiksaban vs warfaryna	2,37 (0,94; 6,13)	0,23 (0,10; 0,55)	0,13 (0,01; 0,92)	0,26 (0,11; 0,64)	1,93 (0,39; 9,91)
porównanie	nawrót ŻChZZ lub zgon ŻChZZ	poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	poważne krwawienie	klinicznie istotne mniejsze krwawienie	zgon																												
apiksaban vs rywaroksaban	1,01 (0,40; 2,71)	0,23 (0,09; 0,59)	0,03 (0,00; 0,65)	0,28 (0,10; 0,73)	1,16 (0,08; 41,59)																												
apiksaban vs dabigatran	1,77 (0,70; 4,68)	0,42 (0,18; 0,97)	0,24 (0,02; 1,82)	0,47 (0,19; 1,12)	2,17 (0,39; 12,56)																												
apiksaban vs aspiryna	0,28 (0,14; 0,51)	0,82 (0,33; 2,04)	0,34 (0,03; 2,51)	0,71 (0,20; 2,43)	0,55 (0,17; 1,71)																												
apiksaban vs warfaryna	2,37 (0,94; 6,13)	0,23 (0,10; 0,55)	0,13 (0,01; 0,92)	0,26 (0,11; 0,64)	1,93 (0,39; 9,91)																												
<p>Sindet-Pedersen 2015¹²</p> <p><u>źródła finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności dabigatranu, apiksabanu, rywaroksabanu i warfaryny u pacjentów z niesporowowaną ŻChZZ</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): PubMed, Embase</p>	<p>Populacja: pacjenci z ŻChZZ leczeni uprzednio terapią przeciwzakrzepową przez co najmniej 3 miesiące</p> <p>Porównane interwencje: apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, VKA, placebo</p> <p>Punkty końcowe: nawrót</p>	<p>Włączone badania: Do analizy włączono 6 badań klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • apiksaban: AMPLIFY-EXT, • rywaroksaban: EISTEIN-EXT, • dabigatran: RE-SONATE, RE-MEDY, • warfaryna: WODIT DVT, Kearon 1999. <p>Kluczowe wyniki: Metaanaliza danych wykazała, iż długoterminowe stosowanie badanych interwencji zmniejsza ryzyko nawrotu ŻChZZ o 83% w porównaniu z placebo. Największą redukcję ryzyka nawrotu ŻChZZ stwierdzono w przypadku warfaryny (RR=0,03; 95% CI: 0,00; 0,49) i dabigatranu (RR=0,08; 95% CI: 0,03; 0,27), a</p>																														

Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Badanie wórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
	(13 października 2014)	<p>ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ, poważne krwawienie, klinicznie istotne mniejsze krwawienie, zdarzenia niepożądane</p> <p>Metodyka badań: RCT</p> <p>Inne: jedynie publikacje w języku angielskim</p>	<p>dalej dla apiksabanu 2,5 mg BID (RR=0,19; 95% CI: 0,11; 0,33), rywaroksabanu (RR=0,19; 95% CI: 0,09; 0,40) i apiksabanu 5 mg BID (RR=0,20; 95% CI: 0,11; 0,34). Nie stwierdzono istotnie większego ryzyka poważnych krwawień dla badanych interwencji łącznie w porównaniu z placebo, natomiast zaobserwowano istotnie większe ryzyko klinicznie istotnych mniejszych krwawień w porównaniu z placebo (RR=2,212; 95% CI: 1,55; 2,90). Jedynie stosowanie apiksabanu w dawce 2,5 mg BID i warfaryny nie powodowało zwiększenia ryzyka klinicznie istotnych mniejszych krwawień.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Długoterminowe terapie apiksabanem, dabigatranem, rywaroksabanem i warfaryną są skuteczne w zapobieganiu nawrotów ŻChZZ, nie prowadzą do zwiększenia ryzyka poważnych krwawień, ale mogą prowadzić do wzrostu ryzyka klinicznie istotnych mniejszych krwawień.</p>
Sobieraj 2015 ⁴³ <u>źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w długoterminowym leczeniu ŻChZZ</p> <p>Synteza w wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa)</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): Medline, Embase, Cochrane (wrzesień 2014)</p>	<p>Populacja: pacjenci z ŻŻG i/lub ZP uprzednio leczeni terapią przeciwzakrzepową</p> <p>Porównane interwencje: VKA, rywaroksaban, idraprinuks, dabigatran, aspiryna, apiksaban</p> <p>Punkty końcowe: nawrót ŻChZZ, poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie, zgon</p> <p>Metodyka badań: RCT</p>	<p>Włączone badania: Do analizy włączono 12 badań klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • apiksaban: AMPLIFY-EXT, • rywaroksaban: EISTEIN-EXT, • dabigatran: RE-SONATE, RE-MEDY, • aspiryna: ASPIRE, WARFASA • warfaryna: WODIT DVT, WODIT PE, Kearon 1999, Vitovec 2009, AUREC-FVII • idaprinuks: Van Gogh <p>Kluczowe wyniki: Wszystkie analizowane terapie z wyjątkiem aspiryny istotnie zmniejszały ryzyko nawrotu ŻChZZ w porównaniu z placebo. Wszystkie terapie z wyjątkiem apiksabanu i aspiryny zwiększały istotnie ryzyko poważnych i klinicznie istotnych mniejszych krwawień w porównaniu z placebo. Wykazano przewagę apiksabanu nad VKA, rywaroksabanem, dabigatranem i idraprinuksem pod względem ryzyka wystąpienia poważnych i klinicznie istotnych mniejszych krwawień.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Długoterminowa terapia w ŻChZZ jest wskazana w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu ŻChZZ, jednak związana jest z ryzykiem krwawienia. Wyniki analizy wskazują na skuteczność apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu, idraprinuksu i VKA w redukcji ryzyka nawrotu ŻChZZ, jednak apiksaban charakteryzuje się najkorzystniejszym profilem bezpieczeństwa.</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
<p>Rollins 2014⁴ <u>źródło finansowania</u>: brak danych</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu, VKA w profilaktyce wtórnej ŻChZZ</p> <p>Synteza w wyników: jakościowa i ilościowa (metaanaliza sieciowa)</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): Embase, Medline (listopad 2013)</p>	<p>Populacja: pacjenci w wieku > 15 lat z ŻChZZ, leczeni uprzednio terapią przeciwzakrzepową przez co najmniej 6 miesięcy</p> <p>Porównane interwencje: apiksaban, rywaroksaban, dabigatran, warfaryna</p> <p>Punkty końcowe: nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny, ZŻG i ZP niezakończony zgonem, poważne krwawienie, poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie</p> <p>Metodyka badań: RCT</p> <p>Inne: badania obejmujące ≥150 pacjentów, publikacje jedynie w języku angielskim</p>	<p>Włączone badania: Do analizy włączono 10 badań klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • apiksaban: AMPLIFY-EXT, AMPLIFY • rywaroksaban: EISTEIN-EXT, • dabigatran: RE-SONATE, RE-MEDY, • warfaryna: LAFIT, ELATE, WODIT DVT, WODIT PE, PREVENT <p>Kluczowe wyniki: Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy badanymi interwencjami pod względem punktów końcowych dotyczących skuteczności (nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny, ZŻG i ZP niezakończony zgonem). Stwierdzono istotnie większe ryzyko poważnego krwawienia w grupie pacjentów leczonych warfaryną w porównaniu z apiksabanem (RR=4,24; 95% CrI: 1,28; 25,0). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy badanymi interwencjami pod względem poważnego lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wyniki analizy wskazują na podobną skuteczność badanych terapii w profilaktyce wtórnej ŻChZZ. Wybór odpowiedniej terapii nie jest jednoznaczny, a decyzja o zastosowaniu danego leku powinna być podjęta przez lekarza w oparciu o koszt leku, charakterystykę oraz preferencje pacjenta.</p>
<p>Alotaibi 2014⁵ <u>źródło finansowania</u>: Heart and Stroke Foundation</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu w profilaktyce ZŻG i ZP</p> <p>Synteza w wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): Medline, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (marzec 2015)</p>	<p>Populacja: pacjenci z ŻChZZ, którzy leczeni byli uprzednio przez 6-12 miesięcy z powodu ŻChZZ</p> <p>Porównane interwencje: apiksaban, dabigatran, rywaroksaban</p> <p>Punkty końcowe: nawrót ŻChZZ, poważne krwawienie, poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie, ostry ze-</p>	<p>Włączone badania: Do analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne: 1 badanie apiksabanu (AMPLIFY-EXT), 1 badanie dabigatranu (RE-SONATE) i 1 badanie rywaroksabanu (EINSTEIN-EXT).</p> <p>Kluczowe wyniki: Porównanie pośrednie apiksabanu z rywaroksabanu wskazało na przewagę apiksabanu w dawce 2,5 mg oraz 5 mg nad rywaroksabanem pod względem mniejszej częstości występowania klinicznie istotnych mniejszych krwawień (odpowiednio OR=0,23; 95% CI: 0,08; 0,62; p=0,004 oraz OR=0,31; 95% CI: 0,11; 0,82; p=0,019). Porównanie pośrednie apiksabanu z dabigatranem wskazało na przewagę apiksabanu w dawce 2,5 mg nad dabigatranem pod względem mniejszej częstości występowania klinicznie istotnych mniejszych krwawień (OR=0,4; 95% CI: 0,16; 0,9; p=0,04) oraz brak istotnych różnic pod względem tego punktu końcowego pomiędzy apiksabanem 5 mg i dabigatranem. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy terapiami pod względem ryzyka: nawrotu ŻChZZ, poważnego krwawienia,</p>

Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Badanie w tórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wnioski i wnioski
		<p>spół wieńcowy, zgon z dowolnej przyczyny</p> <p>Metodyka badań: RCT, czas obserwacji co najmniej 6 miesięcy</p>	<p>zgonu oraz ostrego zespołu wieńcowego.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Porównanie pośrednie apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu nie wykazało istotnych różnic pomiędzy terapiami pod względem zdefiniowanych punktów końcowych, z wyjątkiem klinicznie istotnych mniejszych krwawień, dla których odnotowano przewagę apiksabanu nad rywaroksabanem i dabigatranem.</p>

*CrI - przedział wiarygodności (ang. *credible interval*); przedział wiarygodności jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności (CI, ang. *confidence interval*)

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań pierwotnych apiksabanu oraz wybranych komparatorów w leczeniu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby [REDACTED].

Do dnia 12.12.2016 zidentyfikowano i włączono do analizy 8 randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, w tym:

- jedno badanie apiksabanu - AMPLIFY,
- dwa badania dabigatranu - RE-COVER, RE-COVER II,
- dwa badania rywaroksabanu - EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE,
- trzy badania heparyn drobnocząsteczkowych - Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005.

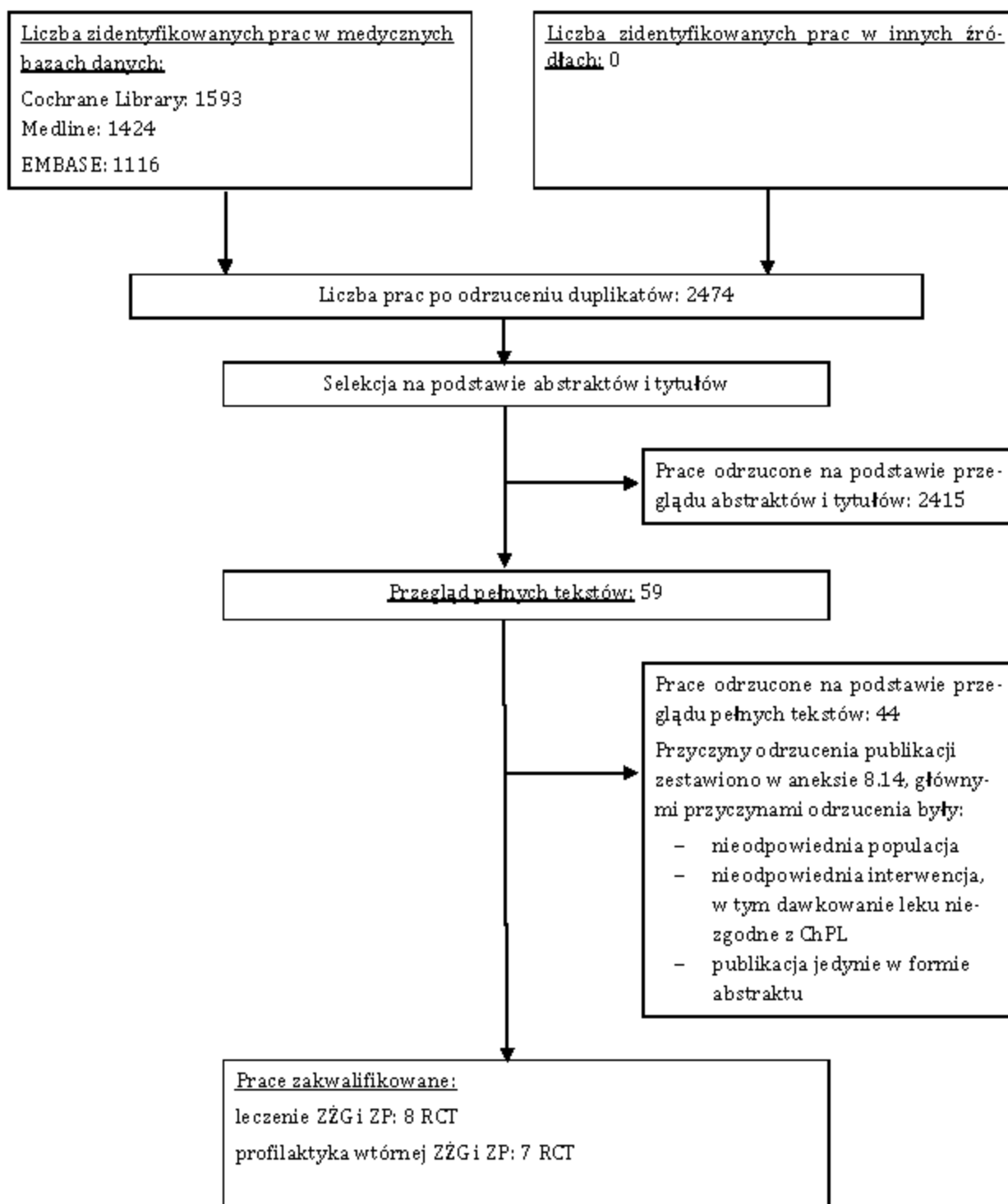
Ponadto do analizy włączono 7 randomizowanych badań klinicznych dotyczących profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, w tym:

- jedno badanie apiksabanu - AMPLIFY-EXT,
- jedno badanie dabigatranu - RE-SONATE,
- jedno badanie rywaroksabanu - EINSTEIN-EXT,
- cztery badania antagonistów witaminy K - WODIT DVT, WODIT PE, PADIS PE i Kearon 1999.

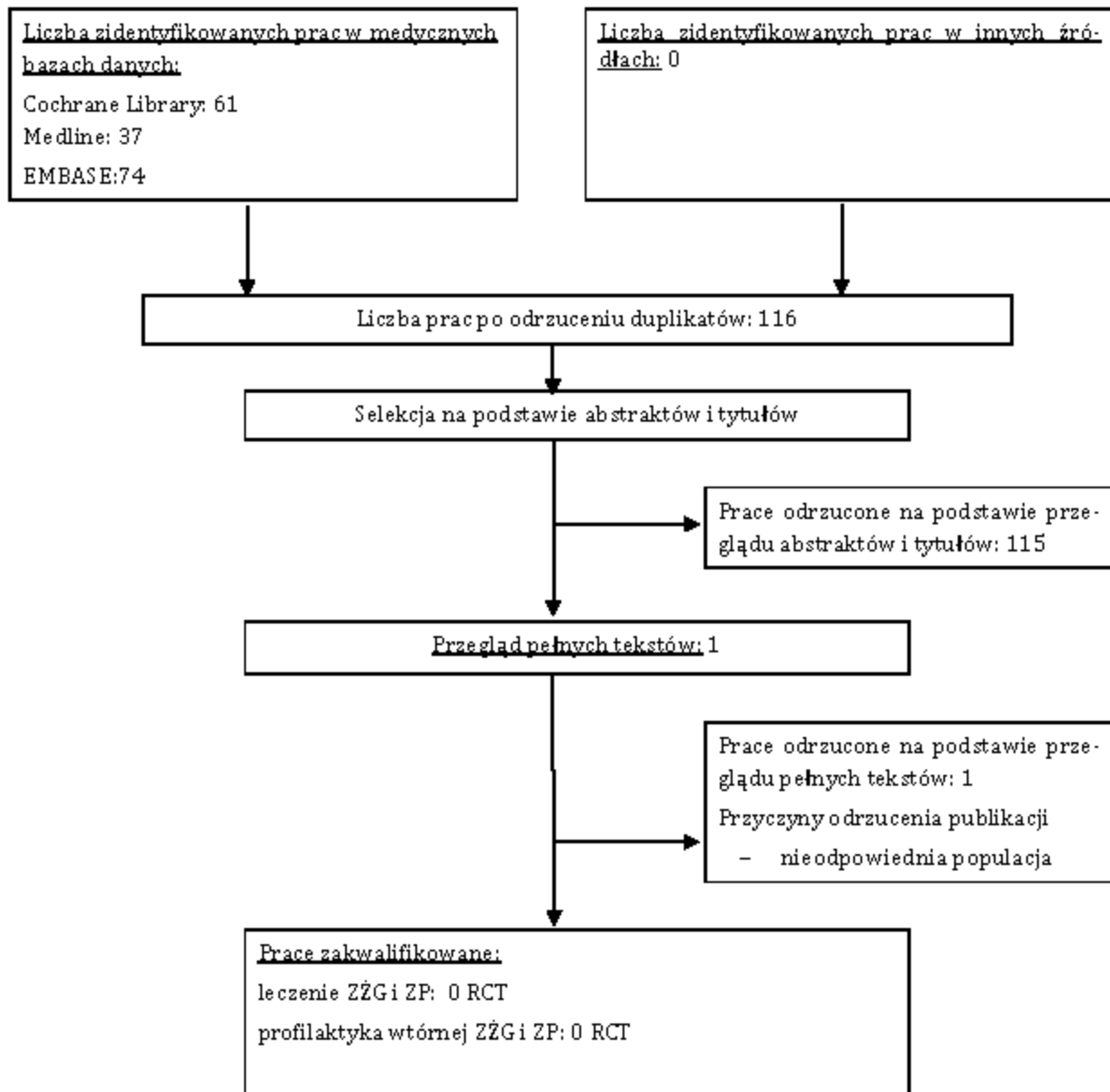
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych ilustruje Ryc. 1 oraz Ryc. 2.

Wykaz badań pierwotnych włączonych do analizy przedstawiono w aneksie 8.13, natomiast zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem wykluczenia w aneksie 8.14.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej (diagram PRISMA¹⁵) – przegląd systematyczny na dzień 03.08.2016



Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej (diagram PRISMA¹⁶) – aktualizacja przeglądu systematycznego na dzień 12.12.2016



4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W wyniku systematycznego przeglądu badań pierwotnych do dnia 12.12.2016 zidentyfikowano jedno randomizowane badanie apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej (AMPLIFY^{17,18}), które zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, miało charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy. Do badania AMPLIFY kwalifikowano pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (objawową zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną). Zakwalifikowani pacjenci przydzielani byli w wyniku randomizacji do 2 grup: apiksabanu w dawce 10 mg BID przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg BID lub do grupy standardowej terapii, która obejmowała enoksaparynę w dawce 1 mg/kg m.c. co 12 godzin przez co najmniej 5 dni oraz warfarynę (docelowy INR 2,0-3,0). Terapię enoksaparyną przerywano, gdy osiągnięto poziom INR > 2,0. Czas obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy.

Do analizy klinicznej włączono 2 badania dabigatranu w leczeniu ZŻG i ZP: RE-COVER¹⁹ i RE-COVER II²⁰, które zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Do obu badań kwalifikowano pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. W obu badaniach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu w dawce 150 mg BID z warfaryną (docelowy INR 2,0-3,0). Wszyscy pacjenci włączeni do badania przyjmowali leczenie wstępne, które obejmowało niefrakcjonowane heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowe. LMWH przyjmowało ok. 90% pacjentów, w związku z czym założono, iż ramię warfaryny w badaniu odpowiadało terapii LMWH/VKA. Czas obserwacji w badaniach wynosił 6 miesięcy.

Do analiz włączono także 2 badania rywaroksabanu: EINSTEIN-DVT²¹ i EINSTEIN-PE²², które miały charakter próby otwartej. Do pierwszego z nich kwalifikowano pacjentów z zakrzepicą żył głębokich, a do drugiego z zatorowością płucną (połączone wyniki z obu badań odpowiadają więc populacji z badania AMPLIFY). W obu badaniach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu w dawce 15 mg BID przez 3 tyg, a następnie 20 mg/d z terapią standardową, która obejmowała enoksaparynę w dawce 1 mg/kg m.c. BID oraz warfarynę lub acenokumarol (docelowy INR 2,0-3,0). Terapię enoksaparyną przerywano, gdy osiągnięto poziom INR > 2,0, a leczenie trwało co najmniej 5 dni. Czas obserwacji w badaniach wynosił od 3 do 12 miesięcy.

Do analizy dotyczącej leczenia ZŻG i ZP włączono także 3 badania porównujące monoterapię heparynami drobnocząsteczkowymi z terapią LMWH/VKA: Lopaciuk 1999²³, Lopez-Beret 2001²⁴ i Kucher 2005²⁵. Wszystkie badania miały charakter próby otwartej. Do badań Lopaciuk 1999 i Lopez-Beret 2001 kwalifikowano pacjentów z zakrzepicą żył głębokich, natomiast do badania Kucher 2005 - pacjentów z zatorowością płucną. We wszystkich badaniach pacjenci przyjmowali wstępne leczenie heparynami drobnocząsteczkowymi. Następnie pacjenci z jednego ramienia badania kontynuowali przyjmowa-

nie LMWH, a z drugiej ramienia badania rozpoczynali terapię VKA (acenokumarol lub warfaryna). We wszystkich badaniach podstawowy czas leczenia wynosił 3 miesiące.

Charakterystykę badań włączonych do analizy dotyczącej leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przedstawiono w Tab. 7.

Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W wyniku systematycznego przeglądu badań pierwotnych do dnia 12.12.2016 zidentyfikowano jedno randomizowane badanie apiksabanu w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej (AMPLIFY-EXT²⁶), które zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, miało charakter wielośrodkowy i międzynarodowy. Do badania AMPLIFY-EXT kwalifikowano pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (objawową zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną), którzy byli leczeni przez 6-12 miesięcy standardową terapią przeciwzakrzepową lub brali udział w badaniu AMPLIFY. Pacjenci przydzielani byli w wyniku randomizacji do 3 grup: apiksabanu w dawce 2,5 mg BID, apiksabanu w dawce 5 mg BID lub placebo. Czas obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy.

Do analizy zakwalifikowano także jedno badanie dabigatranu w dawce 150 mg BID w porównaniu z placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby: RESONATE²⁷. Do badania włączano pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, którzy byli leczeni przez 6-18 miesięcy terapią przeciwzakrzepową. Czas obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy.

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy klinicznej zakwalifikowano jedno podwójnie zaślepienie badanie rywaroksabanu 20 mg/dzień w porównaniu z placebo: EINSTEIN-EXT²². Do badania włączano pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, którzy byli leczeni przez 6-12 miesięcy antagonistami witaminy K lub rywaroksabanem (w ramach badań EINSTEIN-DVT lub EINSTEIN-PE). Czas obserwacji w badaniu wynosił 6-12 miesięcy.

Ponadto do analizy włączono 4 badania, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo antagonistów witaminy K (warfaryny lub acenokumarolu) z brakiem terapii VKA lub z placebo (w analizie założono, iż brak terapii VKA odpowiadał będzie grupie placebo): WODIT DVT²⁸, WODIT PE²⁹, PADIS PE³⁰ i Kearon 1999³¹. Dwa pierwsze badania przeprowadzone zostały metodą próby otwartej, a dwa kolejne metodą podwójnie ślepej próby. Do badania WODIT DVT kwalifikowano pacjentów z zakrzepicą żył głębokich, do badań WODIT PE i PADIS PE - pacjentów z zatorowością płucną, a do badania Kearon 1999 pacjentów z ZŻG lub ZP. Wszyscy pacjenci musieli być uprzednio leczeni przez co najmniej 3 lub 6 miesięcy terapią przeciwzakrzepową. Czas obserwacji w badaniach był różny i wynosił od 3 do 18 miesięcy.

Charakterystykę badań dotyczących profilaktyki ZŻG i ZP przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 7 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Metoda badania
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej							
Apiksaban vs LMWH/VKA							
AMPLIFY ^{17,18}	wieloośrodkowe (358), międzynarodowe (28)	do badania zakwalifikowano 5400 pacjentów, jednak 5 pacjentów wykluczono z analizy z powodu braków w dokumentacji ostatecznie do badania włączono 5395 pacjentów	6 miesięcy	pacjenci z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (objawową zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną)	apiksaban 10 mg BID przez 7 dni, następnie 5 mg BID (2691 pacjentów)	standardowa terapia: enoksaparyna 1 mg/kg m.c. co 12 godzin przez co najmniej 5 dni + warfaryna (docelowy INR 2,0-3,0) (2689 pacjentów) terapię enoksaparyną przerywano, gdy osiągnięto poziom INR > 2,0	RCT, DB
Dabigatran vs LMWH/VKA							
RECOVER ¹⁹	wieloośrodkowe (228), międzynarodowe (29)	2564 (7 pacjentów z gr. dabigatranu i 18 z gr. warfaryny zostało wykluczonych z analizy, gdyż nie otrzymali ≥1 dawki leku)	6 miesięcy	pacjenci z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (objawową zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną)	dabigatran 150 mg BID (1274 pacjentów) przed randomizacją pacjenci przyjmowali wstępne leczenie LMWH	warfaryna, docelowe INR 2,0-3,0 (1265 pacjentów) przed randomizacją pacjenci przyjmowali wstępne leczenie LMWH	RCT, DB

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Metoda badania
RE-COVER II ²⁰	wieloośrodkowe (208), międzynarodowe (31)	2589 (14 pacjentów z gr. dabigatranu i 7 z gr. warfaryny zostało wykluczonych z analizy, gdyż nie otrzymali ≥ 1 dawki leku)	6 miesięcy	pacjenci z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (objawową zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną)	dabigatran 150 mg BID (1280 pacjentów) przed randomizacją pacjenci przyjmowali wstępne leczenie LMWH	warfaryna, docelowe INR 2,0-3,0 (1288 pacjentów) przed randomizacją pacjenci przyjmowali wstępne leczenie LMWH	RCT, DB
Rywaroksaban vs LMWH/VKA							
EINSTEIN-DVT ²¹	wieloośrodkowe, międzynarodowe	3449	3, 6 lub 12 miesięcy	pacjenci z objawową zakrzepicą żył głębokich	rywaroksaban 15 mg BID przez 3 tyg. następnie 20 mg/d (1731 pacjentów)	standardowa terapia: enoksaparyna 1 mg/kg m.c. BID + warfaryna/acenokumarol (docelowy INR 2,0-3,0) (1718 pacjentów) terapię enoksaparyną przerywano, gdy osiągnięto poziom INR > 2,0, a leczenie trwało co najmniej 5 dni	RCT, OL
EINSTEIN-PE ²²	wieloośrodkowe (263), międzynarodowe (38)	4833 (1 pacjent z gr. rywaroksabanu został wykluczony z analizy ze względu na nieprawidłowości w zgodzie na uczestnictwo w badaniu)	3, 6 lub 12 miesięcy	pacjenci z objawową zatorowością płucną z/bez zakrzepicy żył głębokich	rywaroksaban 15 mg BID przez 3 tyg. następnie 20 mg/d (2419 pacjentów)	standardowa terapia: enoksaparyna 1 mg/kg m.c. BID + warfaryna/acenokumarol (docelowy INR 2,0-3,0) (2413 pacjentów) terapię enoksaparyną przerywano, gdy osiągnięto poziom INR > 2,0, a leczenie trwało co najmniej 5 dni	RCT, OL
LMWH vs LMWH/VKA							

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Metoda badania
Lopaciuk 1999 ²³	wieloośrodkowe (11), Polska	202 (9 pacjentów wykluczonych z analizy)	3 + 9 miesięcy	pacjenci z zakrzepicą żył głębokich	nadroparyna 85 IU/kg BID przez 10 dni, następnie nadroparyna 85 IU/kg/d (98 pacjentów)	nadroparyna 85 IU/kg BID + acenokumarol, docelowy INR 2,0-3,0 (95 pacjentów) nadroparyna podawana była przez 10 dni	RCT, OL
Lopez-Beret 2001 ²⁴	jednoośrodkowe, Hiszpania	158	3 lub 6 miesięcy	pacjenci z zakrzepicą żył głębokich	nadroparyna 0,1ml/10 kg BID przez 3 miesiące, następnie 0,1 ml/10 kg/d (81 pacjentów)	nadroparyna 0,1ml/10 kg BID + acenokumarol, docelowy INR 2,0-3,0 (77 pacjentów) nadroparyna podawana przez co najmniej 5 dni do momentu uzyskania INR 2,0-3,0	RCT, OL
Kucher 2005 ²⁵	jednoośrodkowe, USA	40	3 miesiące	pacjenci z zatorowością płucną	enoksaparyna 1mg/kg BID przez 10-18 dni, a następnie 1,5 mg/kg/d (20 pacjentów)	standardowa terapia: enoksaparyna 1 mg/kg BID + warfaryna (docelowy INR 2,0-3,0) (20 pacjentów) podawano co najmniej 10 dawek enoksaparyny	RCT, OL

Tab. 8 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa apixabanu w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Metoda badania
Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej							

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Metoda badania
Apiksaban vs placebo							
AMPLIFY-EXT ²⁶	wieloośrodkowe (328), międzynarodowe (28)	2486 (z analizy wykluczono 4 pacjentów ze względu na braki w dokumentacji)	12 miesięcy	pacjenci z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (objawową zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną), którzy byli leczeni przez 6-12 miesięcy standardową terapią przeciwzakrzepową	apiksaban 2,5 mg BID (840 pacjentów) apiksaban 5 mg BID (813 pacjentów)	placebo (829 pacjentów)	RCT, DB
Dabigatran vs placebo							
RESONATE ²⁷	wieloośrodkowe (147), międzynarodowe (21)	1353 (4 pacjentów z gr. dabigatranu i 6 z gr. placebo zostało wykluczonych z analizy, gdyż nie otrzymali ≥ 1 dawki leku)	6 miesięcy	pacjenci z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (objawową zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną), którzy byli leczeni przez 6-18 miesięcy terapią przeciwzakrzepową	dabigatran 150 mg BID (681 pacjentów)	placebo (662 pacjentów)	RCT, DB
Rywaroksaban vs placebo							
EINSTEIN-EXT ²¹	wieloośrodkowe, międzynarodowe	1197 (1 pacjent z gr. placebo został wykluczony z analizy ze względu na nieprawidłowości w zgodzie na uczestnictwo w badaniu)	6 lub 12 miesięcy	pacjenci z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (objawową zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną), którzy byli leczeni przez 6-12 miesięcy antagonistami witaminy K lub rywaroksabaniem	rywaroksaban 20 mg/d (602 pacjentów)	placebo (594 pacjentów)	RCT, DB
VKA vs placebo/brak terapii VKA							

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji	Porównanie	Metoda badania
WODIT DVT ²⁹	wieloośrodkowe, Włochy	267	czas leczenia wynosił 9 miesięcy, czas obserwacji ok. 37 m-cy*	pacjenci z objawową idiopatyczną, proksymalną zakrzepicą żył głębokich, którzy byli leczeni przez >3 miesiące terapią przeciwzakrzepową	warfaryna/acenokumarol (VKA), docelowy INR 2,0-3,0 (134 pacjentów)	brak terapii VKA (133 pacjentów)	RCT, OL
WODIT PE ²⁹	wieloośrodkowe (19), Włochy	362	czas leczenia wynosił 9 miesięcy, czas obserwacji ok. 34 m-ce*	pacjenci z idiopatyczną zatorowością płucną lub zatorowością płucną związaną z czynnikami ryzyka, którzy byli leczeni przez >3 miesiące terapią przeciwzakrzepową	warfaryna/acenokumarol (VKA), docelowy INR 2,0-3,0 (165 pacjentów)	brak terapii VKA (165 pacjentów)	RCT, OL
PADIS PE ³⁰	wieloośrodkowe (14), Francja	374 (3 pacjentów zostało wykluczonych z analizy ze względu na wycofanie zgody na udział w badaniu)	czas leczenia wynosił 18 miesięcy, czas obserwacji 41 m-ce*	pacjenci z zatorowością płucną, którzy byli leczeni przez 6 miesięcy terapią VKA	warfaryna, docelowy INR 2,0-3,0 (184 pacjentów)	placebo (187 pacjentów)	RCT, DB
Kearon 1999 ³¹	wieloośrodkowe, Kanada, USA	162	10 miesięcy	pacjenci z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową leczeni przez 3 miesiące terapią przeciwzakrzepową	warfaryna, docelowy INR 2,0-3,0 (79 pacjentów)	placebo (83 pacjentów)	RCT, DB

*do analizy włączono jedynie wyniki raportowane po założonym czasie leczenia

4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych 2016, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*.³² W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd przeprowadzania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego oceniono także za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Wszystkie badania dotyczące leczenia ZŻG i ZP zakwalifikowane do analizy klinicznej były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją.

Badania AMPLIFY, RE-COVER i RE-COVER II charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego, badania EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, Lopaciuk 1999 i Lopez-Beret 2011 charakteryzowały się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego, a badanie Kucher 2005 wysokim ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane. Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w Tab. 9.

Badania AMPLIFY, RE-COVER i RE-COEVR II uzyskały maksymalną ocenę w skali Jadad. Badania EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, Lopaciuk 1999 i Kucher 2005 otrzymały po 3 punkty w skali Jadad, a obniżenie oceny wynikało z braku zaślepienia w badaniach. Badanie Lopez-Beret 2001 uzyskało 2 punkty, a obniżenie oceny wynikało z braku zaślepienia w badaniu oraz braku opisu metody randomizacji. Szczegółową ocenę jakości badań w skali Jadad przedstawiono w Tab. 10.

Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Wszystkie badania dotyczące profilaktyki wtórnej ZŻG i ZP zakwalifikowane do analizy klinicznej były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją.

Badania AMPLIFY-EXT, RE-SONATE, EINSTEIN-EXT, PADIS PE i Kearon 1999 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane, natomiast badania WODIT DVT i WODIT PE cechowały się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego. Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w Tab. 11.

Badania AMPLIFY-EXT, RE-SONATE, EINSTEIN-EXT, PADIS PE i Kearon 1999 otrzymały maksymalną ocenę w skali Jadad. Badanie WODIT PE uzyskało 2 punkty w skali Jadad,

a obniżenie oceny wynikało z braku zaślepienia próby oraz braku opisu pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Badanie WODIT DVY otrzymało 1 punkt ze względu na brak zaślepienia próby, brak opisu metody randomizacji oraz brak opisu pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Szczegółową ocenę jakości badań w skali Jadad przedstawiono w Tab. 12.

Opis pacjentów którzy nie ukończyli badań przedstawiono w formie tabelarycznej w aneksie 8.15.

Tab. 9 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane z adresowanymi	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
AMPLIFY	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
RE-COVER	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
RE-COVER II	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
EINSTEIN-DVT	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane
EINSTEIN-PE	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	nieznane
Lopaciuk 1999	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane
Lopez-Beret 2001	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane
Kucher 2005	niskie	nieznane	nieznane	nieznane	wysokie	niskie	wysokie

Tab. 10 Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randominizacja	Metoda po dwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej										
AMPLIFY	randomizacja przy użyciu IVRS ze stratyfikacją w oparciu o diagnozę ZŻG/ZP	2	2	1	5	tak	IIA	noninferiority/superiority, gdy wykazano noninferiority	ITT (pacjenci, dla których dostępne były wyniki po 6 miesiącach leczenia)	Pfizer oraz Bristol-Myers Squibb
RECOVER	randomizacja blokowa przy użyciu IVRS w oparciu o komputerowo wygenerowany schemat, ze stratyfikacją w oparciu o diagnozę ZŻG i ZP oraz brak/obecność aktywnego nowotworu	2	2	1	5	tak	IIA	noninferiority/superiority, gdy wykazano noninferiority	zmodyfikowana ITT (do analizy włączono jedynie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)	Boehringer Ingelheim

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
RE-COVER II	randomizacja blokowa przy użyciu IVRS w oparciu o komputerowo wygenerowany schemat, ze stratyfikacją w oparciu o diagnozę ZŻGiZP oraz brak/obecność aktywnego nowotworu	2	2	1	5	tak (z wyjątkiem wyższego odsetka pacjentów z wcześniejszą ŻChZZ w grupie dabigatranu w porównaniu z warfaryną, 19,3% vs 15,8%)	IIA	noninferiority/superiority, gdy wykazano noninferiority	zmodyfikowana ITT (do analizy włączono jedynie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)	Boehringer Ingelheim
EINSTEIN-DVT	randomizacja przy użyciu IVRS ze stratyfikacją w oparciu o kraj pochodzenia	2	0	1	3	tak	IIA	noninferiority	ITT	Bayer Schering Pharma oraz Ortho-McNeil
EINSTEIN-PE	randomizacja przy użyciu IVRS ze stratyfikacją w oparciu o kraj pochodzenia oraz założoną długość leczenia (3, 6 lub 12 miesięcy)	2	0	1	3	tak	IIA	noninferiority	ITT	Bayer HealthCare oraz Janssen Pharmaceuticals
Lopaciuik 1999	randomizacja w oparciu o system zabezpieczonych kopert	2	0	1	3	tak	IIA	b.d.	ITT	b.d.

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda po dwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Lopez-Beret 2001	brak szczegółowych informacji	1	0	1	2	tak	IIA	b.d.	ITT	b.d.
Kucher 2005	randomizacja blokowa w oparciu o komputerowo wygenerowany schemat	2	0	1	3	tak	IIA	b.d.	ITT	Sanofi-Aventis Pharmaceuticals Inc

Tab. 11 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane badań klinicznych z akwalifikowanych do przeglądu systematycznego profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane z adresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
AMPLIFY-EXT	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
RE-SONATE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
EINSTEIN-EXT	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
WODIT DVT	nieznane	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	nieznane
WODIT PE	niskie	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	nieznane
PADIS PE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Kearon 1999	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Tab. 12 Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu system atycznego profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Po dobieństwo grup w momencie randomizacji	Po dtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zero wa	Typ analizy	Udział sponsora
		Rando- mizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjen- tów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumarycz- na wg Ja- dad					
Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej										
AMPLI- FY-EXT	randomizacja przy użyciu IVRS ze stratyfikacją w oparciu o diagnozę ZZG/ZP oraz udział w badaniu AMPLIFY	2	2	1	5	tak	IIA	superiority	ITT	Pfizer oraz Bristol- Myers Squibb
RE- SONATE	randomizacja przy użyciu IVRS ze stratyfikacją w oparciu o ośrodek	2	2	1	5	tak	IIA	superiority	zmodyfikowa- na ITT (do analizy włą- czono jedynie pacjentów, którzy otrzy- mali co naj- mniej 1 dawkę leku)	Boehringer Ingelheim
EINSTE- IN-EXT	randomizacja przy użyciu IVRS ze stratyfikacją w oparciu o kraj pochodzenia	2	2	1	5	tak	IIA	superiority	ITT	Bayer Scher- ing Pharma oraz Ortho- McNeil

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zero wa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
WODIT DVT	randomizacja centralna (brak szczegółowego opisu)	1	0	0	1	tak	IIA	superiority	ITT, PP	b.d.
WODIT PE	randomizacja centralna, blokowa	2	0	0	2	tak	IIA	superiority	ITT	b.d.
PADIS PE	randomizacja centralna, blokowa, ze stratyfikacją w oparciu o ośrodek	2	2	1	5	tak (z wyjątkiem niższego odsetka mężczyzn w grupie warfaryny w porównaniu z placebo, 42,4% vs 55,1%)	IIA	superiority	ITT	French Department of Health, University Hospital of Brest
Kearon 1999	randomizacja blokowa ze stratyfikacją w oparciu o diagnozę ZZG z/bez ZP oraz ośrodek	2	2	1	5	tak (z wyjątkiem niższego odsetka mężczyzn w grupie warfaryny w porównaniu z placebo, 53% vs 68%)	IIA	superiority	ITT	Dupont Pharma, Medical Research Council of Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada, Ministry of Health of Ontario

4.2.3 Opis populacji

4.2.3.1 Kryteria kwalifikacji i wykluczenia

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Głównym kryterium włączenia do badań dotyczących leczenia ZŻG i ZP była potwierdzona objawowa zakrzepica żył głębokich i/lub zatorowość płucna. Do badań kwalifikowano pacjentów w wieku powyżej 18 lat. Szczegółowe zestawienie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z badań włączonych do analizy przedstawiono w Tab. 13.

Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Głównymi kryteriami włączenia do badań dotyczących profilaktyki ZŻG i ZP była potwierdzona objawowa zakrzepica żył głębokich i/lub zatorowość płucna oraz uprzednie stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego przez okres co najmniej 6 miesięcy (AMPLIFY-EXT, EINSTEIN-EXT, RE-SONATE, PADIS PE) lub co najmniej 3 miesięcy (WODIT DVT, WODIT PE, Kearon 1999). Do badań kwalifikowano pacjentów w wieku powyżej 18 lat. Szczegółowe zestawienie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z badań włączonych do analizy przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 13 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z badań dotyczących leczenia ZŻGi ZP

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej		
AMPLIFY	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - potwierdzona objawowa proksymalna zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna (z/bez ZŻG) 	<ul style="list-style-type: none"> - czynne krwawienie, wysokie ryzyko krwawienia lub inne przeciwwskazania do stosowania enoksaparyny lub warfaryny, - nowotwór i zaplanowane długotrwałe leczenie heparynami drobnocząsteczkowymi, - spowodowana ZŻG lub ZP w przypadku braku stałego czynnika ryzyka nawrotu, - zaplanowane leczenie przeciwzakrzepowe krótsze niż 6 miesięcy, - inne wskazanie do długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego, podwójnego leczenia przeciwplatekowego, leczenia aspiryną w dawce większej niż 165 mg/d lub leczenia inhibitorami cytochromu P-450 3A4, - przyjmowanie więcej niż 2 dawek heparyny drobnocząsteczkowej stosowanej raz dziennie, fondaparynuksu lub antagonistów witaminy K; przyjmowanie więcej niż 3 dawek heparyny drobnocząsteczkowej stosowanej 2 razy dziennie lub więcej niż 36 godzin ciągłego podawania heparyny dożylnie, - poziom hemoglobiny $<$ 9 mg/dl, - liczba płytek krwi $<$ 100000/mm³, - stężenie kreatyniny w surowicy $>$ 2,5 mg/dl, - obliczony klirens kreatyniny $<$ 25 ml/min

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
RE-COVER	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - potwierdzona, ostra, objawowa proksymalna zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej lub zatorowość płucna, - podawanie 6-miesięcznej terapii lekami przeciwkrzepliwymi uznane za stosowne 	<ul style="list-style-type: none"> - objawy choroby utrzymujące się przez dłużej niż 14 dni, - zatorowość płucna z niestabilnością hemodynamiczną lub wymagająca leczenia trombolitycznego, - inne wskazania do stosowania warfaryny, - niestabilna choroba wieńcowa, - wysokie ryzyko krwawienia, - choroby wątroby z ALT $>2 \times$ULN, - klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min, - przewidywana długość życia poniżej 6 miesięcy, - przeciwwskazania do przyjmowania heparyny lub radiologicznego środka kontrastowego, - ciąża lub ryzyko zajęcia w ciążę, - wymagana długoterminowa terapia lekami przeciwplatekowymi (dopuszczalne stosowanie ≤ 100 mg/d kwasu acetylosalicylowego)
RE-COVER II	<ul style="list-style-type: none"> - analogiczne do kryteriów włączenia z badania RE-COVER 	<ul style="list-style-type: none"> - analogiczne do kryteriów wyłączenia z badania RE-COVER (wyjątek: zamiast ALT $>2 \times$ULN jak w badaniu RE-COVER, ALT $>3 \times$ULN)

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
EINSTEIN-DVT	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - potwierdzona, ostra, objawowa zakrzepica żył głębokich bez objawowej zatorowości płucnej 	<ul style="list-style-type: none"> - przyjmowanie LMWH, fondaparinuxu lub UFH przez więcej niż 48 godzin, - przyjęcie >1 dawki antagonistów witaminy K przed randomizacją, - trombektomia, umieszczenie filtru w żyłę główną dolną, terapia fibrynolityczna trwającego epizodu choroby, - przeciwwskazania do stosowania enoksaparyny, warfaryny lub acenokumarolu, - inne wskazanie do stosowania antagonisty witaminy K, - klirens kreatyniny < 30 ml/min, - klinicznie istotna choroba w wątroby (np. ostre zapalenie wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby), - ALT $\geq 3 \times$ ULN, - bakteryjne zapalenie wsierdza, - czynne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia, - ciśnienie skurczowe > 180 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe > 110 mm Hg, - kobiety w wieku rozrodczym nieprzyjmujące środków antykoncepcyjnych, ciąża lub karmienie piersią, - stosowanie silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu P-450 3A4, - udział w innym eksperymentalnym programie farmakoterapeutycznym w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym, - przewidywana długość życia < 3 miesiące
EINSTEIN-PE	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - potwierdzona, ostra, objawowa zatorowość płucna z/bez zakrzepicy żył głębokich 	<ul style="list-style-type: none"> - analogiczne do kryteriów włączenia z badania EINSTEIN-DVT

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Lopaciuk 1999	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - potwierdzona, objawowa, proksymalna zakrzepica żył głębokich z objawami utrzymującymi się nie więcej niż 3 tygodnie 	<ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazania do stosowania terapii przeciwzakrzepowej, - ciąża, - dziedziczna trombofilia, - przeciwciała antyfosfolipidowe, - terapia trombolityczna lub zaplanowany zabieg, - zabieg w przeciągu 8 dni poprzedzających rozpoczęcie badania, - interwencja w ośrodkowym układzie nerwowym, - równoległa objawowa zatorowość płucna, - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) w wywiadzie z 2 ostatnich lat, - leczenie heparyną niefrakcjonowaną, heparyną drobnocząsteczkową lub doustnymi lekami w trakcie 72 godzin poprzedzających włączenie do badania, - nowotwór lub tętniak będący przyczyną okluzji żył, - niedrożność żyły głównej spowodowana umieszczeniem filtra, - alergia na jod, - spodziewana długość życia $<$6 miesięcy, - przyjmowanie leków hamujących funkcję płytek, gdy leczenie to nie może być przerwane
Lopez-Beret 2001	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - potwierdzona, objawowa zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej 	<ul style="list-style-type: none"> - ciąża, - wcześniejszy epizod ZZG w tej samej kończynie, - przebyte komplikacje z powodu stosowania acenokumarolu lub heparyny, - przyjmowanie pełnej dawki leków przeciwzakrzepowych w momencie badania przesiewowego, - zabieg chirurgiczny w okresie 5 dni poprzedzających rozpoczęcie badania

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Kucher 2005	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - ból w klatce piersiowej lub duszności, - potwierdzona zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich 	<ul style="list-style-type: none"> - niezdolność do samodzielnego wstrzyknięcia enoksaparyny lub niemożność znalezienia członka rodziny, który wykonywałby zastrzyki w okresie trwania badania, - niemożność powrotu na wizyty kontrolne, - przewidywana długość życia $<$ 6 miesięcy, - terapia heparyną niefrakcjonowaną dłużej niż 36 godzin, - klirens kreatyniny $<$ 30 ml/min, - brak objawów ZP, - wstrząs kardiogeny, - ciąża, - dwuznaczny wynik badania obrazowego w celu diagnozy zatorowości płucnej

Tab. 14 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z badań dotyczących profilaktyki wtórnej ZŻGi ZP

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej		
AMPLIFY-EXT	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - potwierdzona objawowa proksymalna zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna (z/bez ZŻG), - uprzednie stosowanie standardowego leczenia przeciwzakrzepowego przez okres 6-12 miesięcy lub zakończone leczenie apiksabanem lub enoksaparyną/warfaryną w ramach badania AMPLIFY, - brak objawowego nawrotu choroby w czasie terapii przeciwzakrzepowej, - zachowana zasada równowagi klinicznej (<i>clinical equipoise</i>) dotycząca kontynuowania lub zaprzestania leczenia przeciwzakrzepowego 	<ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazania do kontynuacji leczenia przeciwzakrzepowego lub konieczność stosowania trwającej terapii przeciwzakrzepowej, podwójnej terapii przeciwplatekowej lub aspiryny w dawce $>$165 mg/d, - poziom hemoglobiny $<$ 9 mg/dl, - liczba płytek krwi $<$ 100000/mm², - stężenie kreatyniny w surowicy $>$ 2,5 mg/dl, - obliczony klirens kreatyniny $<$ 25 ml/min, - aktywność ALT lub AST $>$ 2 ULN, - poziom bilirubiny całkowitej $>$ 1,5 ULN

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
RE-SONATE	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - potwierdzona, objawowa proksymalna zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej lub zatorowość płucna, - uprzednie stosowanie zalecanego leczenia przeciwzakrzepowego lub dabigatranu (w ramach badań RE-COVER lub RE-COVER II) przez okres 6-18 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> - inne wskazanie do stosowania antagonisty witaminy K niż ZZG z/bez ZP, - pacjenci u których powinno być kontynuowane dotychczasowe leczenie ZP lub ZZG, - klirens kreatyniny $<$ 30 ml/min, - istotne klinicznie choroby wątroby (np.: ostre zapalenie wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby) lub ALT $>$ 3xULN, - bakteryjne zapalenie wsierdza, - czynne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia, - niekontrolowane nadciśnienie, - przyjmowanie innego eksperymentalnego leku w przeciągu 30 dni poprzedzających randomizację, - przewidywana długość życia poniżej 6 miesięcy, - kobiety w wieku rozrodczym nieprzyjmujące środków antykoncepcyjnych, ciąża lub karmienie piersią, - pacjenci ze znaną nadwrażliwością na dabigatran, - aktywny nowotwór

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
EINSTEIN-EXT	<ul style="list-style-type: none"> - potwierdzona, objawowa zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna, - uprzednie stosowanie acenokumarolu lub warfaryny (w ramach badań EINSTEIN lub standardowego leczenia) lub rywaroksabanu (w ramach badań EINSTEIN) przez okres 6-12 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> - inne wskazanie do stosowania antagonisty witaminy K, - klirens kreatyniny < 30 ml/min, - klinicznie istotna choroba wątroby (np. ostre zapalenie wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby), - ALT \geq 3xULN, - bakteryjne zapalenie wsierdza, - czynne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia, - ciśnienie skurczowe $>$ 180 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe $>$ 110 mm Hg, - kobiety w wieku rozrodczym nieprzyjmujące środków antykoncepcyjnych, ciąża lub karmienie piersią, - stosowanie silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu P-450 3A4, - udział w innym eksperymentalnym programie farmakoterapeutycznym w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym, - przewidywana długość życia < 3 miesiące
WODIT DVT	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 15-85 lat, - potwierdzona, objawowa, idiopatyczna, proksymalna zakrzepica żył głębokich, - uprzednie stosowanie doustnej terapii przeciwzakrzepowej nieprzerwanie przez okres 3 miesięcy bez nawrotu ŻChZZ oraz krwawienia 	<ul style="list-style-type: none"> - wymagana przedłużona terapia przeciwzakrzepowa z powodów innych niż ŻChZZ, - poważne zaburzenia psychiatryczne, - przewidywana długość życia < 2 lata
WODIT PE	<ul style="list-style-type: none"> - wiek 15-85 lat, - potwierdzona, objawowa zatorowość płucna, - uprzednie stosowanie doustnej terapii przeciwzakrzepowej nieprzerwanie przez okres 3 miesięcy bez nawrotu oraz krwawienia 	<ul style="list-style-type: none"> - zatorowość płucna związana ze stałym czynnikiem ryzyka (np. zdiagnozowany nowotwór, trombofilia), - wymagana przedłużona terapia przeciwzakrzepowa z powodów innych niż ŻChZZ, - poważne zaburzenia psychiatryczne, - przewidywana długość życia < 2 lata

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
PADIS PE	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 18 lat, - pacjenci z przebyłym epizodem objawowej, nie spowodowanej zatorowości płucnej, - pacjenci leczeni nieprzerwanie przez 6 miesięcy antagonistami witaminy K 	<ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony epizod zatorowości płucnej, proksymalnej zakrzepicy żył głębokich, nawrotowej ŻChZZ lub krwawienie w czasie 6 miesięcy terapii VKA, - poważna trombofilia, - wskazanie do stosowania antagonistów witaminy K inne niż ŻChZZ, - wysokie ryzyko krwawienia, - liczba płytek krwi $< 100 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, - zaplanowana poważna operacja w okresie 18 miesięcy od momentu randomizacji, - przewidywana długość życia < 18 miesięcy
Kearon 1999	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z przebyłym epizodem idiopatycznej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ZZG, ZP), - pacjenci leczeni nieprzerwanie przez 3 miesiące dostępną terapią przeciwzakrzepową po uprzednim leczeniu niefrakcjonowaną heparyną lub LMWH 	<ul style="list-style-type: none"> - inne wskazanie niż ŻChZZ lub przeciwwskazania do stosowania długotrwałej terapii przeciwzakrzepowej, - wymagane długotrwałe leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, tiklopidyną, sulfinpirazonem, dipirydamolem, lub aspiryną w dawce > 160 mg/d, - występowanie rodzinnej skazy krwotocznej, - poważne zaburzenia psychiatryczne, - ciąża lub ryzyko zajścia w ciążę, - alergia na środek kontrastowy, - przewidywana długość życia < 2 lata, - uprzednie leczenie nie zarejestrowanym preparatem LMWH

4.2.3.2 Charakterystyka populacji

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Średni wiek pacjentów włączonych do większości badań dotyczących leczenia ZŻG i ZP wynosił 52-58 lat (jedynie w badaniu Lopez-Beret 2001 średni wiek pacjentów był nieco wyższy i wynosił 65-66 lat). W badaniach AMPLIFY, RE-COVER, RE-COVER II, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE większość badanej populacji stanowili mężczyźni (53%-61%), w badaniu Lopaciuk 1999 rozkład populacji pod względem płci był równomierny, natomiast w badaniach Lopez-Beret 2001 oraz Kucher 2005 większość stanowiły kobiety (60%-73%).

W badaniach AMPLIFY, RE-COVER i RE-COVER II 65%-69% pacjentów stanowili chorzy z zakrzepicą żył głębokich, 21%-25% pacjenci z zatorowością płucną, a u ok. 9% pacjentów stwierdzono zarówno ZŻG, jak i ZP. W badaniach EINSTEIN-DVT, Lopaciuk 1999 i Lopez-Beret 2001 prawie 100% pacjentów stanowili chorzy z zakrzepicą żył głębokich. Do badań EINSTEIN-PE i Kucher 2005 kwalifikowano pacjentów z zatorowością płucną, jednak część pacjentów miała także towarzyszącą zakrzepicę żył głębokich (25%-30%).

Szczegółowo charakterystykę badanych populacji przedstawiono w Tab. 15 i Tab. 16.

Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Średni wiek pacjentów włączonych do większości badań dotyczących profilaktyki wtórnej ZŻG i ZP wynosił 56-59 lat (w badaniach WODIT DVT i WODIT PE średni wiek pacjentów był nieco wyższy i wynosił 61-67 lat). W badaniach AMPLIFY-EXT, RE-SONATE, EINSTEIN-EXT, WODIT DVT i Kearon 1999 większość pacjentów stanowili mężczyźni 55%-61%, w badaniu PADIS PE rozkład płci był równomierny, natomiast w badaniu WODIT PE większość stanowiły kobiety (ok. 60%).

W badaniach AMPLIFY-EXT, EINSTEIN-EXT, RE-SONATE i Kearon 1999 60%-76% stanowili pacjenci z zakrzepicą żył głębokich, 24%-40% pacjenci z zatorowością płucną. Do badania WODIT DVT włączono jedynie pacjentów z ZŻG, do badań WODIT PE i PADIS PE kwalifikowano pacjentów z zatorowością płucną, jednak część pacjentów miała także towarzyszącą zakrzepicę żył głębokich (31%-55%).

Szczegółowo charakterystykę badanych populacji przedstawiono w Tab. 17 i Tab. 18.

Tab. 15. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań dotyczących leczenia ZŻG i ZP włączonych do opracowania

Charakterystyka pacjentów	AMPLIFY		RE-COVER		RE-COVER II		EINSTEIN-DVT	
	apiksaban (N=2691)	LMWH/VKA (N=2704)	dabigatran (N=1273)	LMWH/VKA (N=1266)	dabigatran (N=1280)	LMWH/VKA (N=1288)	ryw aroksa- ban (N=1731)	LMWH/VKA (N=1718)
Wiek (lata), śr (SD)	57,2 (16,0)	56,7 (16,0)	55,0 (15,8)	54,4 (16,2)	54,7 (16,2)	55,1 (16,3)	55,8 (16,4)	56,4 (16,3)
Płeć męska, n (%)	1569 (58,3)	1598 (59,1)	738 (58,0)	746 (58,9)	781 (61,0)	776 (60,2)	993 (57,4)	967 (56,3)
Masa ciała (kg), śr (SD)	84,6 (19,8)	84,6 (19,8)	85,5 (19,2)	84,2 (18,3)	83,2 (19,7)	82,9 (19,6)	-	-
Diagnoza początkowa, n (%)								
ZŻG	1749 (65,0)	1783 (65,9)	880 (69,1)	869 (68,9)	877 (68,5)	873 (67,8)	1708 (98,7)	1697 (98,8)
ZP	678 (25,2)	681 (25,2)	270 (21,2)	271 (21,4)	298 (23,3)	297 (23,1)	12 (0,7)	11 (0,6)
ZPi ZŻG	252 (9,4)	225 (8,3)	121 (9,5)	124 (9,8)	104 (8,1)	117 (9,1)	-	-
nie określono	12 (0,4)	15 (0,6)	-	-	-	-	-	-
Czas od pojawienia się objawów do randomizacji (dni), mediana (IQR)	5,0 (3,0; 9,0)	5,0 (3,0; 9,0)	-	-	-	-	5 (3; 10)	5 (3; 10)
Czynniki ryzyka nawracającej ŻChZZ, n (%)*								
Wcześniejsza ŻChZZ	463 (17,2)	409 (15,1)	327 (25,7)	322 (25,4)	247 (19,3)	203 (15,8)	336 (19,4)	330 (19,2)
Trombofilia	74 (2,8)	59 (2,2)	-	-	-	-	107 (6,2)	116 (6,8)
Aktywny nowotwór	66 (2,5)	77 (2,8)	64 (5,0)	57 (4,5)	50 (3,9)	50 (3,9)	-	-
Leczenie LMWH, heparyną lub fondaparynuksiem przed randomizacją, n (%)								
niefrakcjonowana heparyna			144 (11,3)	164 (13,0)	198 (15,5)	207 (16,1)		
LMWH	2333 (86,7) †	2323 (85,9) †	1138 (89,4)	1148 (90,7)	1133 (88,5)	1147 (89,1)	1264 (73,0) †	1213 (71,0) †
fondaparynuks			50 (3,9)	36 (2,8)	32 (2,5)	21 (1,6)		

*pacjent mógł mieć wiele czynników ryzyka lub brak czynników ryzyka

† leczenie LMWH, heparyną lub fondaparynuksiem

Tab. 16 CD. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań dotyczących leczenia ZŻG i ZP włączonych do opracowania

Charakterystyka pacjentów	EINSTEIN-PE		Lopaciuk 1999		Lopez-Beret 2001		Kucher 2005	
	ryw aroksaban (N=2419)	LMWV/VKA (N=2413)	LMWH (N=98)	LMWV/VKA (N=95)	LMWH (N=81)	LMWV/VKA (N=77)	LMWH (N=20)	LMWV/VKA (N=20)
Wiek (lata), śr (SD)	57,9 (7,3)	57,5 (7,2)	56,6 (16,2)	57,8 (14,6)	65 (95% CI: 62; 69)	66 (95% CI: 63; 70)	52 (17)	51 (18)
Płeć męska, n (%)	1309 (54,1)	1247 (51,7)	45 (45,9)	49 (51,6)	31 (38,3)	38 (49,4)	5 (25)	6 (30)
Masa ciała (kg), śr (SD)	-	-	74,9 (14,8)	76,2 (15,0)	-	-	-	-
Diagnoza początkowa, n (%)								
ZŻG	-	-	98 (100)‡	95 (100)‡	81 (100)‡	77 (100)‡	-	-
ZP	1813 (74,9)	1823 (75,5)	-	-	-	-	11 (55)^	10 (50)^
ZP i ZŻG	606 (25,1)	590 (24,5)	-	-	-	-	4 (20)	8 (40)
nie określono	-	-	-	-	-	-	-	-
Czas od pojawienia się objawów do randomizacji (dni), mediana (IQR)	-	-	-	-	-	-	-	-
Czynniki ryzyka nawracającej ŻChZZ, n (%)*								
Wcześniejsza ŻChZZ	455 (18,8)	489 (20,3)	14 (14)	17 (18)	-	-	2 (10)	5 (25)
Trombofilia	138 (5,7)	121 (5,0)	-	-	-	-	-	-
Aktywny nowotwór	-	-	6 (6)	6 (6)	17 (20,9)	18 (23,3)	4 (20)	2 (10)
Leczenie LMWH, heparyną lub fondaparynuksiem przed randomizacją, n (%)								
niefrakcjonowana heparyna	-	-	-	-	-	-	-	-
LMWH	2237 (92,5)†	2223 (92,1)†	-	-	-	-	-	-
fondaparynuks	-	-	-	-	-	-	-	-

*pacjent mógł mieć wiele czynników ryzyka lub brak czynników ryzyka

† leczenie LMWH, heparyną lub fondaparynuksiem

‡ na podstawie kryteriów włączenia do badania

^idiopatyczna ZP

Tab. 17 Porównanie charakterystyki pacjentów z badań dotyczących profilaktyki wtórnej ZŻGi ZP włączonych do opracowania

Charakterystyka pacjentów	AMPLIFY-EXT			RE-SONATE		EINSTEIN-EXT	
	apiksaban 2,5 mg (N=840)	apiksaban 5 mg (N=813)	plac ebo (N=829)	dabigatran (N=681)	plac ebo (N=662)	ryw aroksaban (N=602)	plac ebo (N=594)
Wiek (lata), śr (SD)	56,6 (15,3)	56,4 (15,6)	57,1 (15,2)	56,1 (15,5)	55,5 (15,1)	58,2 (15,6)	58,4 (16,0)
Płeć męska, n (%)	487 (58,0)	469 (57,7)	468 (56,5)	381 (55,9)	364 (55,0)	354 (58,8)	339 (57,1)
Masa ciała (kg), śr (SD)	85,7 (19,8)	85,7 (19,1)	84,7 (18,6)	83,7 (18,0)	84,0 (18,6)	-	-
Diagnoza początkowa, n (%)							
ZŻG	544 (64,8)	527 (64,8)	551 (66,5)	431 (63,3)	441 (66,6)	386 (64,1)	356 (59,9)
ZP	296 (35,2)	286 (35,2)	278 (33,5)	183 (26,9)	178 (26,9)	216 (35,9)	238 (40,1)
ZPi ZŻG	-	-	-	47 (6,9)	35 (5,3)	-	-
nie określono	-	-	-	-	-	-	-
Czas od pojawienia się objawów do randomizacji (dni), mediana (IQR)	-	-	-	-	-	204 (188; 302)	206 (189; 307)
Czynniki ryzyka nawracającej ŻChZZ, n (%)*							
Wcześniejsza ŻChZZ	99 (11,8)	118 (14,5)	99 (11,9)	-	-	108 (17,9)	84 (14,1)
Trombofilia	-	-	-	87 (12,8)	68 (10,3)	49 (8,1)	48 (8,1)
Aktywny nowotwór	15 (1,8)	9 (1,1)	18 (2,2)	1†	2†	-	-

*pacjent mógł mieć wiele czynników ryzyka lub brak czynników ryzyka

† nowotwór był kryterium wykluczenia z badania

Tab. 18 CD. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań dotyczących profilaktyki ZŻG i ZP włączonych do opracowania

Charakterystyka pacjentów	WODIT DVT		WODIT PE		PADIS PE		Kearon 1999	
	VKA (N=134)	brak terapii VKA (N=133)	VKA (N=165)	brak terapii VKA (N=161)	VKA (N=184)	placebo (N=187)	VKA (N=79)	placebo (N=83)
Wiek (lata), śr (SD)	66,8 (6,7)	67,7 (7,3)	62,9 (16,3)	61,0 (15,5)	58,7 (17,9)	57,3 (17,4)	59 (16)	58 (16)
Płeć męska, n (%)	73 (54,5)	81 (61,2)	65 (39,4)	67 (41,6)	78 (42,4)	103 (55,1)	54 (68)	44 (53)
Masa ciała (kg), śr (SD)	-	-	-	-	-	-	-	-
Diagnoza początkowa, n (%)								
ZŻG	134 (100) †	133 (100) †	-	-	-	-	60 (76)	61 (73)
ZP	-	-	74 (44,8) †	72 (44,7) †	132 (68,9) †	131 (68,4) †	19 (24)	22 (27)
ZPi ZŻG	-	-	91 (55,2)	89 (55,3)	56 (31,1)	56 (31,6)	-	-
nie określono	-	-	-	-	-	-	-	-
Czas od pojawienia się objawów do randomizacji (dni), mediana (IQR)	-	-	-	-	-	-	-	-
Czynniki ryzyka nawracającej ŻChZZ, n (%)*								
Wcześniejsza ŻChZZ	-	-	-	-	17 (9,2)	14 (17,5)	5 (6)	3 (4)
Trombofilia	-	-	-	-	52 (29,4)	43 (24,7)	-	-
Aktywny nowotwór	-	-	-	-	-	-	-	-

*pacjent mógł mieć wiele czynników ryzyka lub brak czynników ryzyka

† na podstawie kryteriów włączenia do badania

4.2.4 Opis punktów końcowych

W badaniach dotyczących leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej raportowano podobne punkty końcowe. W większości badań włączonych do analizy pierwszorzędownym złożonym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był nawrót objawowej żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej, który obejmował nawrót objawowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej zakończonej/niezakończoną zgonem, zgon związany z ŻChZZ. Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa było poważne krwawienie. W większości badań oceniano także występowanie klinicznie istotnych mniejszych krwawień oraz złożony punkt końcowy: poważne krwawienia i klinicznie istotne mniejsze krwawienia.

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych z badań włączonych do analizy klinicznej i rozważanych w niniejszej analizie przedstawiono w Tab. 19 i Tab. 20.

Tab. 19 Porównanie punktów końcowych badań dotyczących leczenia ZŻG i ZP włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Pierwszorzędowne punkty końcowe	Drugorzędowne punkty końcowe
AMPLIFY	<ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony nawrót objawowej żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z powodu ŻChZZ* - poważne krwawienie** 	<ul style="list-style-type: none"> - składowe pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego, - zgon z powodów sercowo-naczyniowych, - zgon z dowolnej przyczyny, - nawrót objawowej ŻChZZ i zgon z powodów sercowo-naczyniowych, z dowolnej przyczyny lub związanych z ŻChZZ i poważnym krwawieniem - poważne krwawienie i klinicznie istotne mniejsze krwawienie**, - zdarzenia niepożądane
	<p>*nawrót objawowej ŻChZZ obejmował ZP i ZŻG zakończone/niezakończone zgonem, zgon określano jako zgon związany z ŻChZZ, z chorobą sercowo-naczyniową, spowodowany krwawieniem lub z innych powodów; ZP uznawana była za przyczynę zgonu, jeżeli dostępna była obiektywna dokumentacja lub jeżeli nie udokumentowano innej przyczyny zgonu i nie można było wykluczyć ZP</p> <p>**krwawienie określone jako poważne, jeżeli związane było ze spadkiem poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl, wymagało transfuzji ≥ 2 jednostek krwi, wystąpiło w krytycznym miejscu lub przyczyniło się do zgonu; klinicznie istotne mniejsze krwawienie zdefiniowano jako krwawienie nie spełniające kryteriów poważnego krwawienia, ale związane z interwencją medyczną, kontaktem z lekarzem, przerwą w przyjmowaniu leku, dyskomfortem lub upośledzeniem w codziennych czynnościach</p>	

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
RE-COVER	- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	- objawowa ŻŻG, - objawowa ZP niezakończona zgonem, - zgon z powodu ŻChZZ, - zgon z dowolnej przyczyny, - poważne krwawienie, - poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie, - krwawienie, - zdarzenia niepożądane
RE-COVER II	- analogiczne do punktów końcowych w badaniu RE-COVER	- analogiczne do punktów końcowych w badaniu RE-COVER (z wyjątkiem zgonu z powodu ŻChZZ, w badaniu RE-COVER II: zgon z powodu ZP)
EINSTEIN-DVT	- nawrót objawowej ŻChZZ (ŻŻG lub ZP zakończone/niezakończone zgonem)	- zgon z powodu ZP, - ZP niezakończona zgonem, - ŻŻG i ZP, - ŻŻG, - zgon z dowolnej przyczyny, - zdarzenie naczyniowe (ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny, przemijający atak nie dokrwienny, zatorowość systemowa), - nawrót objawowej ŻChZZ lub poważne krwawienie, - klinicznie istotne krwawienie (poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie), - poważne krwawienie, - klinicznie istotne mniejsze krwawienie, - zdarzenia niepożądane
EINSTEIN-PE	- nawrót objawowej ŻChZZ (ŻŻG lub ZP zakończone/ niezakończone zgonem)	- klinicznie istotne krwawienie (poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie), - poważne krwawienie, - zgon z dowolnej przyczyny, - zdarzenie naczyniowe (ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny, przemijający atak nie dokrwienny, zatorowość systemowa), - nawrót objawowej ŻChZZ i poważne krwawienie, - zdarzenia niepożądane
Lopaciuk 1999	- nawrót objawowej ŻChZZ, krwawienie	- trombocytopenia, - zgon
Lopez-Beret 2001	- nawrót objawowej lub progresja ŻChZZ	- poważne i mniejsze krwawienie, - zgon
Kucher 2005	- nawrót objawowej ŻChZZ	- poważne krwawienie, - mniejsze krwawienie,

Tab. 20 Porównanie punktów końcowych badań dotyczących profilaktyki ZŻG i ZP włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
AMPLIFY-EXT	<ul style="list-style-type: none"> - nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z dowolnej przyczyny* - poważne krwawienie 	<ul style="list-style-type: none"> - nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ, - nawrót objawowej ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ, zawał serca, udar lub zgon z powodów sercowo-naczyniowych[#] - poważne krwawienie i klinicznie istotne mniejsze krwawienie[†], - zdarzenia niepożądane
<p>*nawrót objawowej ŻChZZ obejmował ZP i ZŻG zakończone/nie zakończone zgonem, zgon określano jako zgon związany z ŻChZZ, z chorobą sercowo-naczyniową, spowodowany krwawieniem lub z innych powodów</p> <p># ten złożony punkt końcowy dodano po rozpoczęciu badania, ale przed zablokowaniem bazy danych i ujawnieniu danych</p> <p>†krwawienie określone jako poważne, jeżeli związane było ze spadkiem poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl, wymagało transfuzji ≥ 2 jednostek krwi, wystąpiło w krytycznym miejscu lub przyczyniło się do zgonu; klinicznie istotne mniejsze krwawienie zdefiniowano jako krwawienie nie spełniające kryteriów poważnego krwawienia, ale związane z interwencją medyczną, kontaktem z lekarzem, przerwą w przyjmowaniu leku, dyskomfortem lub upośledzeniem w codziennych czynnościach</p>		
RE-SONATE	<ul style="list-style-type: none"> - nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ lub zgon z nieznanej przyczyny 	<ul style="list-style-type: none"> - objawowa ZŻG, - objawowa ZP niezakończona zgonem, - zgon z nieznanej przyczyny, - poważne krwawienie, - poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie, - krwawienie, - zdarzenia niepożądane
EINSTEIN-EXT	<ul style="list-style-type: none"> - nawrót objawowej ŻChZZ (ZŻG lub ZP zakończone/niezakończone zgonem) 	<ul style="list-style-type: none"> - zgon z powodu ZP, - ZP niezakończona zgonem, - ZŻG, - zgon z dowolnej przyczyny, - zdarzenie naczyniowe (ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny, przemijający atak niedokrwienny, zatorowość systemowa), - nawrót objawowej ŻChZZ lub poważne krwawienie, - poważne krwawienie, - klinicznie istotne mniejsze krwawienie, - zdarzenia niepożądane
WODIT DVT	<ul style="list-style-type: none"> - nawrót objawowej ZŻG 	<ul style="list-style-type: none"> - poważne krwawienie, - zgon z dowolnej przyczyny, - zdarzenia niepożądane
WODIT PE	<ul style="list-style-type: none"> - nawrót objawowej ŻChZZ 	<ul style="list-style-type: none"> - nawrót ŻChZZ, zgon lub poważne krwawienie, - poważne krwawienie, - zgon z dowolnej przyczyny, - zdarzenia niepożądane

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
PADIS PE	<ul style="list-style-type: none"> - nawrót objawowej ŻChZZ (ZP niezakończona zgonem, proksymalna ŻŻG, ŻChZZ zakończona zgonem) oraz poważne krwawienie zakończone/niezakończone zgonem 	<ul style="list-style-type: none"> - składowe pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, - zgon niezwiązany z ZP lub poważnym krwawieniem
Kearon 1999	<ul style="list-style-type: none"> - nawrót objawowej ŻChZZ 	<ul style="list-style-type: none"> - poważne krwawienie, - zgon z powodu zatorowości płucnej, krwawienia lub innej przyczyny

4.2.5 Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W części analizy klinicznej dotyczącej leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu porównano metodą bezpośrednią z terapią standardową heparynami drobnocząsteczkowymi i antagonistami wit. K (LMWH/VKA) oraz metodą pośrednią Buchera z dabigatranem, rywaroksabanem oraz monoterapią heparynami drobnocząsteczkowymi.

Porównanie bezpośrednio apiksabanu z LMWH/VKA w leczeniu ZŻG i ZP oparto o wszystkie punkty końcowe przedstawione w badaniu apiksabanu. W porównaniu pośrednim apiksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz monoterapią LMWH, w miarę dostępności danych, uwzględniono następujące punkty końcowe:

- dotyczące skuteczności
 - nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ,
 - objawowa zakrzepica żył głębokich,
 - objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem,
 - zgon związany z ŻChZZ,
- dotyczące bezpieczeństwa
 - poważne krwawienie,
 - poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - zdarzenie niepożądane,
 - ciężkie zdarzenie niepożądane,
 - zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia.

W niektórych badaniach raportowano objawową zatorowość płucną zakończoną zgonem oraz zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny. Sumę tych zdarzeń, na potrzeby dalszych porównań pośrednich określono jako zgon związany z ŻChZZ, zgodnie z definicjami dotyczącymi pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawionymi w badaniu AMPLIFY.

Dostępność danych dla tych punktów końcowych w poszczególnych badaniach przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21 Dostępne dane dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim

	AMPLIFY	RE-COVER	RECOVER II	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE	Kucher 2005	Lopaciuk 1999	Lopez-Beret 2001
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	+	+	+	+	+	+	+	+
Objawowa ŻŻG	+	+	+	+	+	+	+	+
Objawowa ZP niezakończona zgonem	+	+	+	+	+	+	+	-
Zgon związany z ŻChZZ	+	+	+	+	+	-	+	-
Poważne krwawienie	+	+	+	+	+	+	+	+
Poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	+	+	+	+	+	-	-	-
Klinicznie istotne mniejsze krwawienie	+	+	+	+	+	-	-	-
Zgon z dowolnej przyczyny	+	+	+	+	+	-	+	+
Zdarzenie niepożądane	+	+	+	+	+	-	-	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane	+	+	+	+	+	-	-	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	+	+	+	+	+	-	-	-

4.2.5.1 Apiksaban vs LMWH/VKA (porównanie bezpośrednie)

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z terapią standardową heparynami drobnocząsteczkowymi oraz antagonistami witaminy K (LMWH/VKA) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono w oparciu o badanie AMPLIFY.

4.2.5.1.1 Skuteczność

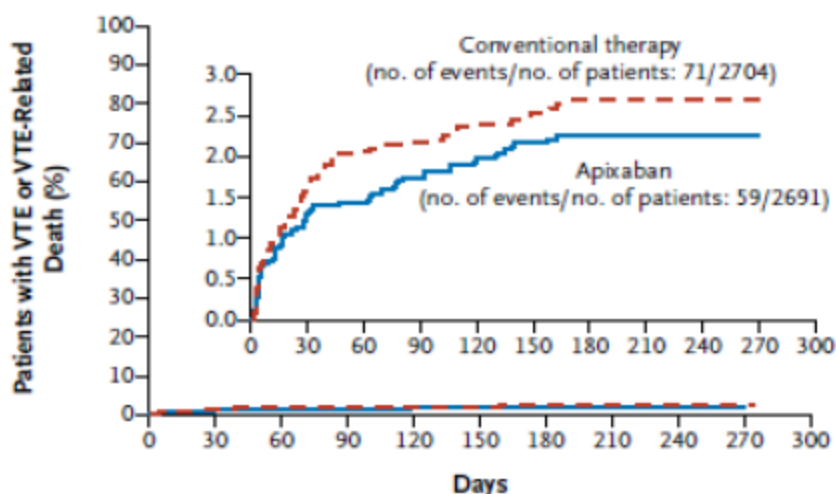
4.2.5.1.1.1 Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu AMPLIFY był nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z powodu ŻChZZ. Wystąpienie pierwszorzędownego punktu końcowego stwierdzono u 2,3% pacjentów leczonych apiksabaniem oraz 2,7% pacjentów leczonych LMWH/VKA. Analiza wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia objawowej ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ pomiędzy pacjentami z grupy apiksabanu a pacjentami z grupy LMWH/VKA (RR=0,84; 95% CI: 0,60; 1,18; p=0,3939). Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca występowanie omawianego punktu końcowego w czasie trwania badania została przedstawiona na Ryc. 3. Wyniki w grupie pacjentów z żylną chorobą zakrzepową oraz w grupie z zatorowością płucną również wskazały na brak istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi terapiami (Tab. 22).

Tab. 22 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ (AMPLIFY)

Populacja	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Ogółem	59	2609	2,3	71	2635	2,7	0,313	0,84 (0,60; 1,18) p=0,3139	-
Pacjenci z ŻŻG	38	1698	2,2	47	1736	2,7	0,376	0,83 (0,54; 1,26) p=0,3768	-
Pacjenci z ZP	21	900	2,3	23	886	2,6	0,762	0,90 (0,50; 1,61) p=0,7205	-

Ryc. 3 Krzywa Kaplana-Meiera dla nawrotu objawowej ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ (AMPLIFY)



No. at Risk

	2691	2606	2586	2563	2541	2523	62	4	1	0	0
Apixaban	2691	2606	2586	2563	2541	2523	62	4	1	0	0
Conventional therapy	2704	2609	2585	2555	2543	2533	43	3	1	1	0

W badaniu AMPLIFY analizowano także występowanie nawrotu objawowej ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ w różnych horyzontach czasowych: po 7, 21, 90 dniach oraz po 6 miesiącach. Wyniki w każdym punkcie czasowym były zgodne z główną analizą po 6 miesiącach leczenia (Tab. 23).

Dodatkowo w aneksie 8.16 na Ryc. 8 przedstawiono wyniki dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego w subpopulacjach (pacjenci z ŻŻG i ZP, podział ze względu na płeć, wiek, poziom niewydolności nerek, masę ciała, BMI, anatomiczny zakres ZP i ŻŻG, stosowanie LMWH/UFH). Analiza w zdefiniowanych subpopulacjach była zgodna z wynikami w całkowitej populacji z badania.

Tab. 23 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ po 7, 21, 90 dniach oraz 6 miesiącach badania (AMPLIFY – Raskob 2016)

Horyzont czasowy	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Populacja ogółem									
7 dni	18	2661	0,7	23	2676	0,9	0,444	0,79 (0,43; 1,45) p=0,4449	-
21 dni	29	2652	1,1	35	2667	1,3	0,464	0,83 (0,51; 1,36) p=0,4649	-
90 dni	46	2624	1,8	58	2641	2,2	0,248	0,80 (0,54; 1,17) p=0,2491	-

Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Horyzont czasowy	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
6 m-cy	59	2609	2,3	71	2635	2,7	0,313	0,84 (0,60; 1,18) p=0,3139	-
Pacjenci z zakrzepicą żył głębokich									
7 dni	13	1731	0,8	16	1763	0,9	0,61	0,83 (0,40; 1,72) p=0,6107	-
21 dni	21	1724	1,2	25	1755	1,4	0,594	0,86 (0,48; 1,52) p=0,5945	-
90 dni	30	1708	1,8	41	1737	2,4	0,212	0,74 (0,47; 1,19) p=0,2140	-
6 m-cy	38	1689	2,2	47	1736	2,7	0,39	0,83 (0,54; 1,27) p=0,3903	-
Pacjenci z zatorowością płucną									
7 dni	5	919	0,5	7	899	0,8	0,576	0,70 (0,22; 2,19) p=0,5391	-
21 dni	8	917	0,9	10	898	1,1	0,643	0,78 (0,31; 1,98) p=0,6051	-
90 dni	16	904	1,8	16	890	1,8	1	0,98 (0,50; 1,96) p=0,9645	-
6 m-cy	21	900	2,3	23	886	2,6	0,762	0,90 (0,50; 1,61) p=0,7205	-

4.2.5.1.1.2 Objawowa zakrzepica żył głębokich

Objawową zakrzepicę żył głębokich stwierdzono u 0,8% pacjentów leczonych apiksabaniem oraz 1,3% pacjentów z grupy LMWH/VKA. Odnotowano tendencję w kierunku mniejszego ryzyka wystąpienia objawowej ZŻG wśród chorych leczonych apiksabaniem w porównaniu z LMWH/VKA (RR=0,61; 95% CI: 0,35; 1,06; p=0,0818; Tab. 24).

Tab. 24 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: objawowa zakrzepica żył głębokich

Badanie	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
AMPLIFY	20	2609	0,8	33	2635	1,3	0,079	0,61 (0,35; 1,06) p=0,0818	-

4.2.5.1.1.3 Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

W badaniu AMPLIFY raportowano wystąpienie objawowej zatorowości płucnej z lub bez zakrzepicy żył głębokich, niezakończonej zgonem. Ryzyko wystąpienia tego punktu koń-

cowego nie różniło się istotnie pomiędzy pacjentami leczonymi apiksabanem a pacjentami przyjmującymi LMWH/VKA (RR=1,19; 95% CI: 0,68; 2,06; p=0,5466; Tab. 25).

Tab. 25 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Badanie	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
AMPLIFY	27	2609	1,0	23	2635	0,9	0,546	1,19 (0,68; 2,06) p=0,5466	-

4.2.5.1.1.4 Objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem

W badaniu AMPLIFY raportowano objawową zatorowość płucną zakończoną zgonem oraz zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny. Sumę tych zdarzeń, na potrzeby dalszych porównań pośrednich określono jako zgon związany z ŻChZZ. W żadnym z wymienionych punktów końcowych nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem ryzyka jego wystąpienia pomiędzy pacjentami leczonymi apiksabanem a LMWH/VKA (Tab. 26).

4.2.5.1.1.5 Drugorzędowe złożone punkty końcowe

Do drugorzędowych złożonych punktów końcowych ocenianych w badaniu AMPLIFY należały:

- nawrót objawowej ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ lub poważne krwawienie;
- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny.

Analiza danych wykazała istotną przewagę terapii apiksabanem nad LMWH/VKA pod względem ryzyka wystąpienia pierwszego z wymienionych punktów końcowych - nawrót objawowej ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ lub poważne krwawienie (RR=0,62; 95% CI: 0,47; 0,83; p=0,0013). W przypadku pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnej różnicy w prawdopodobieństwie ich wystąpienia pomiędzy badanymi grupami pacjentów (Tab. 27).

Tab. 26 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem (AMPLIFY)

Punkt końcowy	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Objawowa ZP zakończona zgonem	1	2609	<0,1	2	2635	0,1	0,569	0,50 (0,05; 5,57) p=0,5768	-
Zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny	11	2609	0,4	13	2635	0,5	0,7	0,85 (0,38; 1,90) p=0,7006	-
Objawowa ZP zakończona zgonem lub zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny*	12	2609	0,5	15	2635	0,6	0,580	0,81 (0,38; 1,72) p=0,5810	-

*obliczone na potrzeby porównań pośrednich wykonanych w dalszej części analizy

Tab. 27 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: drugorzędowe złożone punkty końcowe (AMPLIFY)

Punkt końcowy	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Nawrót objawowej ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ lub poważne krwawienie	73	2609	2,8	118	2635	4,5	0,001	0,62 (0,47; 0,83) p=0,0013	-0,02 (-0,03; -0,01) p=0,001	59,52 (37,15; 149,66)
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	61	2609	2,3	77	2635	2,9	0,186	0,80 (0,57; 1,11) p=0,1874	-	-
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny	84	2609	3,2	104	2635	3,9	0,157	0,82 (0,62; 1,08) p=0,1575	-	-

4.2.5.1.1.6 Nawrót objawowej ŻChZZ w okresie 30 dni obserwacji po założonym okresie leczenia

W czasie 30 dni po założonym okresie leczenia nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wystąpił u 0,2% pacjentów z grupy apiksabanu oraz 0,3% pacjentów z grupy LMWH/VKA (RR=0,67; 95% CI: 0,24; 1,89; p=0,4528; Tab. 28).

Tab. 28 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ w okresie 30 dni obserwacji po założonym okresie leczenia

Badanie	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
AMPLIFY	6	2609	0,2	9	2636	0,3	0,45	0,67 (0,24; 1,89) p=0,4528	-

4.2.5.1.2 Bezpieczeństwo

4.2.5.1.2.1 Poważne krwawienie

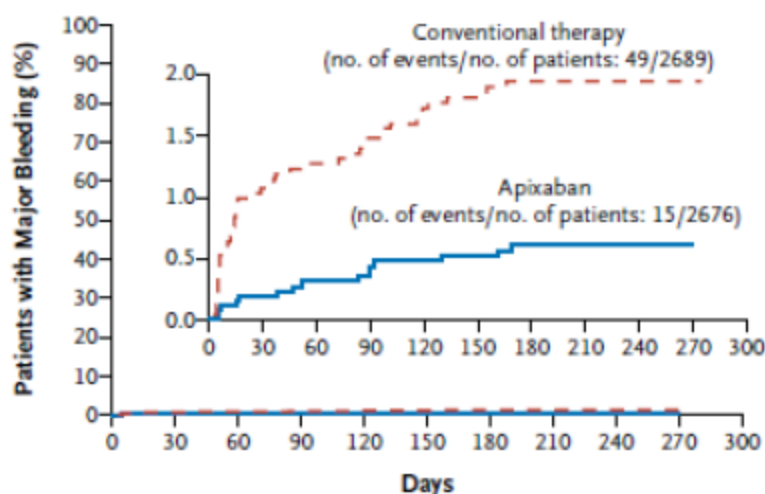
Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa w badaniu AMPLIFY było wystąpienie poważnego krwawienia. Poważne krwawienie odnotowano u 0,6% pacjentów leczonych apiksabanem oraz 1,8% pacjentów przyjmujących LMWH/VKA, a ryzyko jego wystąpienia było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z LMWH/VKA (RR=0,31; 95% CI: 0,17; 0,55; p=0,0001; Tab. 29). Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca występowanie poważnych krwawień w czasie trwania badania została przedstawiona na Ryc. 4.

W aneksie 8.16 na Ryc. 9 przedstawiono analizę występowania poważnych krwawień w subpopulacjach (pacjenci z ŻŻG i ZP, podział ze względu na płeć, wiek, poziom niewydolności nerek, masę ciała, BMI, anatomiczny zakres ZP i ŻŻG, stosowanie LMWH/UFH). Analiza w zdefiniowanych subpopulacjach była zgodna z wynikami w całkowitej populacji z badania.

Tab. 29 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienie

Badanie	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
AMPLIFY	15	2676	0,6	49	2689	1,8	<0,001	0,31 (0,17; 0,55) p=0,0001	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,0001	79,26 (54,32; 146,54)

Ryc. 4 Krzywa Kaplana-Meiera dla pierwszego poważnego krwawienia (AMPLIFY)



No. at Risk											
Apixaban	2676	2519	2460	2409	2373	2339	61	4	1	0	0
Conventional therapy	2689	2488	2426	2383	2339	2310	43	3	1	1	0

4.2.5.1.2.2 Poważne krwawienie zakończone zgonem

Poważne krwawienie zakończone zgonem wystąpiło u jednego pacjenta leczonego apiksabanem oraz dwóch pacjentów leczonych LMWH/VKA. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia nie różniło się istotnie pomiędzy grupami (RR=0,50; 95% CI: 0,05; 5,54; p=0,5740; Tab. 30).

Tab. 30 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienie zakończone zgonem

Badanie	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
AMPLIFY	1	2676	<0,1	2	2689	0,1	0,566	0,50 (0,05; 5,54) p=0,5740	-

4.2.5.1.2.3 Poważne krwawienie niezakończone zgonem

Poważne krwawienia niezakończone zgonem raportowano w podziale na poważne krwawienie w krytycznym miejscu oraz inne poważne krwawienie. Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zarówno poważnego krwawienia w krytycznym miejscu, jak i innego poważnego krwawienia wśród pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z LMWH/VKA (odpowiednio RR=0,29; 95% CI 0,09; 0,87; p=0,0275 oraz RR=0,30; 95% CI: 0,15; 0,62; p=0,0010). Szczegółowe wyniki wraz ze wskazaniem lokalizacji krwawienia przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienie niezakończone zgonem (AMPLIFY)

Lokalizacja	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Poważne krwawienie w krytycznym miejscu niezakończone zgonem	4	2676	0,1	14	2689	0,5	0,019	0,29 (0,09; 0,87) p=0,0275	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,02	269,42 (147,05; 1606,11)
wewnątrzczaszkowe	3	2676	0,1	6	2689	0,2	0,32	0,50 (0,13; 2,01) p=0,3300	-	
zaotrzewnowe	1	2676	<0,1	3	2689	0,1	0,319	0,33 (0,03; 3,22) p=0,3434	-	
w klatce piersiowej	0	2676	0,0	1	2689	<0,1	0,318	0,33 (0,01; 8,22) p=0,5029	-	
wewnątrzgałkowe	0	2676	0,0	2	2689	0,1	0,158	0,20 (0,01; 4,18) p=0,3002	-	
dostawowe	0	2676	0,0	2	2689	0,1	0,158	0,20 (0,01; 4,18) p=0,3002	-	
Inne poważne krwawienie niezakończone zgonem	10	2676	0,4	33	2689	1,2	<0,001	0,30 (0,15; 0,62) p=0,0010	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,0004	117,16 (75,21; 264,91)
w układzie pokarmowym	7	2676	0,3	18	2689	0,7	0,028	0,39 (0,16; 0,93) p=0,0346	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,03	245,21 (129,58; 2279,04)
domięśniowe	0	2676	0,0	5	2689	0,2	0,026	0,09 (0,01; 1,65) p=0,1052	-	
z nosa	1	2676	<0,1	1	2689	<0,1	0,997	1,00 (0,06; 16,06) p=0,9973	-	

Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Lokalizacja	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
w układzie moczowo-płciowym	1	2676	<0,1	3	2689	0,1	0,319	0,33 (0,03; 3,22) p=0,3434	-	
krwiak podskórny	1	2376	<0,1	6	2689	0,2	0,059	0,17 (0,02; 1,39) p=0,0979	-	

4.2.5.1.2.4 Poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

W badaniu AMPLIFY raportowano także wystąpienie złożonego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa, jakim było poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie. Stwierdzono znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia tego złożonego punktu końcowego w populacji pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi LMWH/VKA (RR=0,44; 95% CI: 0,36; 0,55; $p<0,0001$; Tab. 32).

Tab. 32 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Badanie	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
AMPLIFY	115	2676	4,3	261	2689	9,7	<0,0001	0,44 (0,36; 0,55) $p<0,0001$	-0,05 (-0,07; -0,04) $p<0,0001$	18,49 (14,78; 24,68)

4.2.5.1.2.5 Klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Klinicznie istotne mniejsze krwawienie stwierdzono u 3,8% pacjentów leczonych apiksabanem oraz 8,0% pacjentów leczonych LMWH/VKA. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z LMWH/VKA (RR=0,48; 95% CI: 0,38; 0,61; $p<0,0001$).

Szczegółowe wyniki wraz ze wskazaniem lokalizacji krwawienia przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: klinicznie istotne mniejsze krwawienie (AMPLIFY, *dane pochodzą z załącznika do pierwotnej publikacji badania)

Lokalizacja	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
klinicznie istotne mniejsze krwawienie	103	2676	3,8	215	2689	8,0	<0,001	0,48 (0,38; 0,61) p<0,0001	-0,04 (-0,05; -0,03) p<0,0001	24,12 (18,50; 24,62)
przewód pokarmowy*	28	2676	1,0	39	2689	1,5	0,183	0,72 (0,45; 1,17) p=0,1848	-	
krwawienie z nosa*	9	2676	0,3	35	2689	1,3	<0,001	0,26 (0,12; 0,54) p=0,0003	-0,01 (-0,01; 0,00) p<0,0001	103,60 (69,13; 206,62)
układ moczowo-płciowy*	47	2676	1,8	93	2689	3,5	<0,001	0,51 (0,36; 0,72) p=0,0001	-0,02 (-0,03; -0,01) p<0,0001	58,75 (39,16; 117,53)
krwiak*	16	2676	0,6	47	2689	1,7	<0,001	0,34 (0,19; 0,60) p=0,0002	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,0001	86,96 (57,97; 173,94)
dziąsła*	0	2676	0,0	4	2689	0,1	0,046	0,11 (0,01; 2,07) p=0,1413	-	
spojówki*	2	2676	0,1	5	2689	0,2	0,259	0,40 (0,08; 2,07) p=0,2757	-	
inne*	5	2676	0,2	11	2689	0,4	0,136	0,46 (0,16; 1,31) p=0,1457	-	

4.2.5.1.2.6 Występowanie krwawienia w różnych horyzontach czasowych

W badaniu AMPLIFY analizowano także występowanie poważnego krwawienia, klinicznie istotnego mniejszego krwawienia oraz złożonego punktu końcowego, jakim było poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie w różnych horyzontach czasowych: po 7, 21, 90 dniach oraz po 6 miesiącach.

Wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia tych zdarzeń w większości punktów czasowych były zgodne z główną analizą po 6 miesiącach leczenia i wskazały na przewagę apiksabanu nad LMWH/VKA. Wyjątek stanowiła analiza ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego mniejszego krwawienia po 7 dniach leczenia, w której nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy badanymi grupami (Tab. 34).

4.2.5.1.2.7 Krwawienie

Krwawienie ogółem wystąpiło u 15,5% pacjentów leczonych apiksabanem oraz 25,8% pacjentów z grupy LMWH/VKA. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było znamienne mniejsze wśród chorych przyjmujących apiksaban w porównaniu z LMWH/VKA (RR=0,60; 95% CI: 0,54; 0,67; $p<0,0001$; *jeżeli u pacjenta wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie, uwzględniano tylko pierwsze

Tab. 35).

4.2.5.1.2.8 Zgon

W badaniu AMPLIFY raportowano wszystkie zgony, które nastąpiły w trakcie trwania badania. Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem ryzyka zgonu pomiędzy pacjentami przyjmującymi apiksaban a pacjentami leczonymi LMWH/VKA (RR=0,79; 95% CI: 0,53; 1,19; $p=0,2608$).

Szczegółowe wyniki wraz ze wskazaniem przyczyny zgonu przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 34 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: występowanie krwawienia po 7, 21, 90 dniach i 6 miesiącach leczenia (AMPLIFY – Raskob 2016)

Horyzont czasowy	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Poważne krwawienie*										
7 dni	3	2676	0,1	16	2689	0,6	0,003	0,19 (0,05; 0,65) p=0,0079	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,003	207,08 (124,99; 603,24)
21 dni	5	2676	0,2	26	2689	1,0	<0,001	0,19 (0,07; 0,50) p=0,0007	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,0002	128,20 (84,42; 266,23)
90 dni	11	2676	0,4	38	2689	1,4	<0,001	0,29 (0,15; 0,57) p=0,0003	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,0001	99,79 (66,23; 202,28)
6 m-cy	15	2676	0,6	49	2689	1,8	<0,001	0,31 (0,17; 0,55) p=0,0001	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,0001	79,26 (54,32; 146,54)
Klinicznie istotne mniejsze krwawienie*										
7 dni	21	2676	0,8	32	2689	1,2	0,133	0,66 (0,38; 1,14) p=0,1363	-	-
21 dni	33	2676	1,2	94	2689	3,5	<0,001	0,35 (0,24; 0,52) p<0,0001	-0,02 (-0,03; -0,01) p<0,0001	44,20 (32,54; 68,87)
90 dni	71	2676	2,7	173	2689	6,4	<0,001	0,41 (0,31; 0,54) p<0,0001	-0,04 (-0,05; -0,03) p<0,0001	26,45 (20,45; 37,44)
6 m-cy	103	2676	3,8	215	2689	8,0	<0,001	0,48 (0,38; 0,61) p<0,0001	-0,04 (-0,05; -0,03) p<0,0001	24,12 (18,50; 34,62)
Poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie*										
7 dni	24	2676	0,9	48	2689	1,8	0,005	0,50 (0,31; 0,82) p=0,0056	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,005	112,59 (66,53; 365,87)
21 dni	38	2676	1,4	118	2689	4,4	<0,001	0,32 (0,23; 0,46) p<0,0001	-0,03 (-0,04; -0,02) p<0,0001	33,69 (25,89; 48,23)
90 dni	80	2676	3,0	209	2689	7,8	<0,001	0,38 (0,30; 0,49) p<0,0001	-0,05 (-0,06; -0,04) p<0,0001	20,91 (16,71; 27,91)
6 m-cy	115	2676	4,3	261	2689	9,7	<0,001	0,44 (0,36; 0,55) p<0,0001	-0,05 (-0,07; -0,04) p<0,0001	18,49 (14,78; 24,68)

*jeżeli u pacjenta wystąpiło więcej niż jedno zdarzenie, uwzględniano tylko pierwsze

Tab. 35 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: krwawienie

Badanie	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
AMPLIFY	415	2676	15,5	695	2689	25,8	<0,001	0,60 (0,54; 0,67) p<0,0001	-0,10 (-0,12; -0,8) p<0,0001	9,67 (8,01; 12,21)

Tab. 36 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: zgon w czasie trwania badania (AMPLIFY)

Przyczyna zgonu	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Zgon ogółem	41	2676	1,5	52	2689	1,9	0,26	0,79 (0,53; 1,19) p=0,2608	-
zgon z powodu ZP lub brak możliwości wykluczenia ZP jako przyczyny	12	2676	0,4	16	2689	0,6	0,456	0,75 (0,36; 1,59) p=0,4578	-
zgon z powodów sercowo-naczyniowych	3	2676	0,1	7	2689	0,3	0,208	0,43 (0,11; 1,66) p=0,2218	-
zgon z powodu krwawienie	2	2676	0,1	3	2689	0,1	0,658	0,67 (0,11; 4,01) p=0,6606	-
zgon związany z nowotworem	14	2676	0,5	14	2689	0,5	0,99	1,00 (0,48; 2,10) p=0,9897	-
zgon z powodu choroby zakaźnej	9	2676	0,3	7	2689	0,3	0,61	1,29 (0,48; 3,46) p=0,6107	-
inna przyczyna zgonu	1	2676	<0,1	5	2689	0,2	0,104	0,20 (0,02; 1,72) p=0,1429	-

4.2.5.1.2.9 Zdarzenie niepożądane

W badaniu AMPLIFY stwierdzono wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego u 67,1% pacjentów z grupy apiksabanu oraz 71,5% pacjentów z grupy LMWH/VKA. Ryzyko wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego było istotnie mniejsze wśród pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z LMWH/VKA (RR=0,94; 95% CI: 0,91; 0,97; p=0,0004; Tab. 37).

Tab. 37 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane

Badanie	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
AMPLIFY	1795	2676	67,1	1923	2689	71,5	<0,001	0,94 (0,91; 0,97) p=0,0004	-0,04 (-0,07; -0,02) p=0,0004	22,54 (14,49; 50,76)

4.2.5.1.2.10 Ciężkie zdarzenie niepożądane

Analiza ciężkich zdarzeń niepożądanych wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi apiksabanem a pacjentami z grupy LMWH/VKA pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,02; 95% CI: 0,90; 1,16; p=0,7335; Tab. 38).

Tab. 38 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: ciężkie zdarzenie niepożądane

Badanie	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
AMPLIFY	417	2676	15,6	410	2689	15,2	0,734	1,02 (0,90; 1,16) p=0,7335	-

4.2.5.1.2.11 Zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia

Zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia odnotowano u 6,1% pacjentów leczonych apiksabanem oraz 7,4% pacjentów przyjmujących LMWH/VKA. Ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia niepożądanego było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z LMWH/VKA (RR=0,82; 95% CI: 0,67; 1,00; p=0,0495; Tab. 39).

Tab. 39 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia

Badanie	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
AMPLIFY	162	2676	6,1	199	2689	7,4	0,049	0,82 (0,67; 1,00)	-0,01 (-0,03; 0,00)	74,26 (37,22; 14806,63)

4.2.5.1.2.12 Zdarzenie sercowo-naczyniowe

W badaniu AMPLIFY raportowano występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych takich jak: zawał serca, udar ogółem, udar krwotoczny i udar niedokrwienny. Stwierdzono brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia wszystkich wymienionych zdarzeń sercowo-naczyniowych pomiędzy pacjentami przyjmującymi apiksaban a pacjentami z grupy LMWH/VKA (Tab. 40).

Tab. 40 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: zdarzenie sercowo-naczyniowe (dane pochodzą z załącznika do pierwotnej publikacji badania AMPLIFY)

Zdarzenie	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
zawał serca	4	2676	0,1	2	2689	0,1	0,411	2,01 (0,37; 10,96) p=0,4200	-
udar	12	2676	0,4	8	2689	0,3	0,364	1,51 (0,62; 3,68) p=0,3678	-
udar krwotoczny	2	2676	0,1	5	2689	0,2	0,259	0,40 (0,08; 2,07) p=0,2757	-
udar niedokrwienny	6	2676	0,2	3	2689	0,1	0,313	2,01 (0,50; 8,03) p=0,3232	-

4.2.5.1.2.13 Wskaźniki wątrobowe

W badaniu AMPLIFY analizowano poziom wskaźników wątrobowych: aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej oraz stężenie bilirubiny całkowitej. Wyniki dotyczące nieprawidłowego poziomu badanych wskaźników wątrobowych przedstawiono w Tab. 41.

Tab. 41 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: wskaźniki wątrobowe (dane pochodzą z załącznika do pierwotnej publikacji badania AMPLIFY)

Poziom	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Aktywność aminotransferazy asparaginianowej										
> 3xULN	39	2601	1,5	39	2598	1,5	0,996	1,00 (0,64; 1,55) p=0,9959	-	-
> 5xULN	12	2601	0,5	12	2598	0,5	0,998	1,00 (0,45; 2,22) p=0,9977	-	-
> 10xULN	3	2601	0,1	4	2598	0,2	0,704	0,75 (0,17; 3,34) p=0,7051	-	-
> 20xULN	2	2601	0,1	0	2598	0,0	0,157	4,99 (0,24; 103,98) p=0,2991	-	-
Aktywność aminotransferazy alaninowej										
> 3xULN	50	2601	1,9	145	2598	5,6	<0,001	0,34 (0,25; 0,47) p<0,0001	-0,04 (-0,05; -0,03) p<0,0001	27,33 (21,33; 38,02)
> 5xULN	23	2601	0,9	40	2598	1,5	0,031	0,57 (0,34; 0,96) p=0,0331	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,03	152,59 (80,00; 1646,88)
> 10xULN	5	2601	0,2	4	2598	0,2	0,74	1,25 (0,34; 4,64) p=0,7405	-	-
> 20xULN	2	2601	0,1	0	2598	0,0	0,157	4,99 (0,24; 103,98) p=0,2991	-	-
Stężenie bilirubiny całkowitej										
> 1,5xULN	29	2601	1,1	25	2597	1,0	0,588	1,16 (0,68; 1,97) p=0,5885	-	-
> 2xULN	8	2601	0,3	7	2597	0,3	0,798	1,14 (0,41; 3,14) p=0,7984	-	-

4.2.5.2 Apiksaban vs dabigatran (porównanie pośrednie)

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu z dabigatranem w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera przez wspólny komparator – terapię LMWH/VKA. Analizę wykonano w oparciu o wyniki następujących badań:

- AMPLIFY dla apiksabanu, wyniki porównania bezpośredniego z LMWH/VKA przedstawiono w rozdziale 4.2.5.1
- RE-COVER i RE-COVER II dla dabigatranu, wyniki porównania bezpośredniego z LMWH/VKA przedstawiono w aneksie 8.17.1.

4.2.5.2.1 Skuteczność

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ,
- objawowa zakrzepica żył głębokich,
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem,
- zgon związany z ŻChZZ.

Wyniki porównania pośredniego apiksabanu z dabigatranem wskazały na brak istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami pod względem wszystkich wymienionych punktów końcowych dotyczących skuteczności. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 42.

Tab. 42 Porównanie pośrednie skuteczności apiksabanu z dabigatranem w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	apiksaban vs LMWH/VKA (N=5244)	dabigatran vs LMWH/VKA (N=5107)	apiksaban vs dabiga- tran
nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	0,84 (0,60; 1,18)	1,09 (0,76; 1,57)	0,77 (0,47; 1,27)
objawowa zakrzepica żył głębokich	0,61 (0,35; 1,06)	1,17 (0,75; 1,83)	0,52 (0,26; 1,06)
objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	1,19 (0,68; 2,06)	1,00 (0,30; 3,32)	1,19 (0,32; 4,45)
zgon związany z ŻChZZ	0,81 (0,38; 1,72) *	1,31 (0,06; 26,88)	0,62 (0,03; 13,92)

* obliczone jako ryzyko wystąpienia objawowej zatorowości płucnej zakończonej zgonem lub zgonu, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny

4.2.5.2.2 Bezpieczeństwo

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- poważne krwawienie,
- poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- zdarzenie niepożądane,
- ciężkie zdarzenie niepożądane,
- zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia.

Wyniki porównania pośredniego dotyczącego bezpieczeństwa wskazały na przewagę apiksabanu nad dabigatranem pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia poważnych krwawień (RR=0,41; 95% CI: 0,2; 0,84), poważnych krwawień lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień (RR=0,70; 95% CI: 0,51; 0,95) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia (RR=0,75; 95% CI: 0,56; 0,99).

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem a dabigatranem pod względem pozostałych analizowanych punktów końcowych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 43.

Tab. 43 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa apiksabanu z dabigatranem w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (pogrubioną czcionką zaznaczono istotnie statystycznie wyniki porównania pośredniego)

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	apiksaban vs LMWH/VKA	dabigatran vs LMWH/VKA	apiksaban vs dabiga- tran
poważne krwawienie	0,31 (0,17; 0,55) N=5365	0,76 (0,49; 1,18) N=5107	0,41 (0,2; 0,84)
poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,44 (0,36; 0,55) N=5365	0,63 (0,51; 0,78) N=5107	0,70 (0,51; 0,95)
klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,48 (0,38; 0,61) N=5365	0,60 (0,47; 0,87) N=5107	0,8 (0,51; 1,24)
zgon z dowolnej przyczyny	0,79 (0,53; 1,19) N=5365	1,00 (0,67; 1,50) N=5107	0,79 (0,44; 1,41)
zdarzenie niepożądane	0,94 (0,91; 0,97) N=5365	0,95 (0,91; 0,99) N=5008	0,99 (0,94; 1,04)
ciężkie zdarzenie	1,02 (0,90; 1,16)	1,06 (0,91; 1,23)	0,96 (0,79; 1,17)

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	apiksaban vs LMWH/VKA	dabigatran vs LMWH/VKA	apiksaban vs dabiga- tran
niepożądane	N=5365	N=5008	
zdarzenie niepożą- dane prowadzące do trwałego zaprzesta- nia leczenia	0,82 (0,67; 1,00) N=5365	1,10 (0,91; 1,34) N=5008	0,75 (0,56; 0,99)

4.2.5.3 Apiksaban vs rywaroksaban (porównanie pośrednie)

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu z rywaroksabanem w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera przez wspólny komparator – terapię LMWH/VKA. Analizę wykonano w oparciu o wyniki następujących badań:

- AMPLIFY dla apiksabanu, wyniki porównania bezpośredniego z LMWH/VKA przedstawiono w rozdziale 4.2.5.1
- EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE dla rywaroksabanu, wyniki porównania bezpośredniego z LMWH/VKA przedstawiono w aneksie 8.17.2.

4.2.5.3.1 Skuteczność

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ,
- objawowa zakrzepica żył głębokich,
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem,
- zgon związany z ŻChZZ.

Wyniki porównania pośredniego apiksabanu z rywaroksabanem wskazały na brak istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami pod względem wszystkich wymienionych punktów końcowych dotyczących skuteczności. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 44.

Tab. 44 Porównanie pośrednie skuteczności apiksabanu z rywaroksabanem w leczeniu z akrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	apiksaban vs LMWH/VKA (N=5244)	ryw aroksaban vs LMWH/VKA (N=8281)	apiksaban vs ryw arok- saban
nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	0,84 (0,60; 1,18)	0,90 (0,56; 1,43)	0,93 (0,53; 1,66)
objawowa zakrzepi- ca żył głębokich	0,61 (0,35; 1,06)	0,72 (0,34; 1,51)	0,85 (0,34; 2,13)
objawowa zatoro- wość płucna niezakończona zgonem	1,19 (0,68; 2,06)	1,13 (0,73; 1,75)	1,05 (0,52; 2,12)
zgon związany z ŻChZZ	0,81 (0,38; 1,72)*	1,16 (0,54; 2,51)*	0,7 (0,24; 2,05)

* obliczone jako ryzyko wystąpienia objawowej zatorowości płucnej zakończonej zgonem lub zgonu, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny

4.2.5.3.2 Bezpieczeństwo

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- poważne krwawienie,
- poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- zdarzenie niepożądane,
- ciężkie zdarzenie niepożądane,
- zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia.

Wyniki porównania pośredniego wykazały przewagę apiksabanu nad rywaroksabanem pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia poważnych krwawień lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień (RR=0,47; 95% CI: 0,36; 0,61), klinicznie istotnych mniejszych krwawień (RR=0,48; 95% CI: 0,36; 0,63), zdarzenia niepożądanego (RR=0,93; 95% CI: 0,89; 0,97) oraz zdarzenia niepożądanego prowadzącego do trwałego zaprzestania leczenia (RR=0,71; 95% CI: 0,54; 0,94).

W przypadku pozostałych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych różnic pod względem ryzyka ich wystąpienia pomiędzy analizowanymi interwencjami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 45.

Tab. 45 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa apiksabanu z rywaroksabanem w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki porównania pośredniego)

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	apiksaban vs LMWH/VKA (N=5365)	ryw aroksaban vs LMWH/VKA (N=8246)	apiksaban vs ryw arok- saban
poważne krwawienie	0,31 (0,17; 0,55)	0,55 (0,31; 0,80)	0,56 (0,28; 1,12)
poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,44 (0,36; 0,55)	0,94 (0,82; 1,07)	0,47 (0,36; 0,61)
klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,48 (0,38; 0,61)	1,00 (0,87; 1,15)	0,48 (0,36; 0,63)
zgon z dowolnej przyczyny	0,79 (0,53; 1,19)	1,06 (0,80; 1,41)	0,75 (0,45; 1,23)
zdarzenie niepożądane	0,94 (0,91; 0,97)	1,01 (0,98; 1,04)	0,93 (0,89; 0,97)
ciężkie zdarzenie niepożądane	1,02 (0,90; 1,16)	0,95 (0,81; 1,10)	1,07 (0,88; 1,3)
zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	0,82 (0,67; 1,00)	1,15 (0,95; 1,40)	0,71 (0,54; 0,94)

4.2.5.4 Apiksaban vs LMWH (porównanie pośrednie)

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu z monoterapią LMWH w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera przez wspólny komparator – terapię LMWH/VKA. Analizę wykonano w oparciu o wyniki następujących badań:

- AMPLIFY dla apiksabanu, wyniki porównania bezpośredniego z LMWH/VKA przedstawiono w rozdziale 4.2.5.1
- Kucher 2005, Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 dla LMWH, wyniki porównania bezpośredniego z LMWH/VKA przedstawiono w aneksie 8.17.3.

4.2.5.4.1 Skuteczność

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ,
- objawowa zakrzepica żył głębokich,

- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem,
- zgon związany z ŻChZZ.

Wyniki porównania pośredniego wykazały brak istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem a monoterapią LMWH pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 46 Porównanie pośrednie skuteczności apiksabanu z LMWH w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	apiksaban vs LMWH/VKA	LMWH vs LMWH/VKA	apiksaban vs LMWH
nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	0,84 (0,60; 1,18) (N=5244)	0,32 (0,12; 0,87) (N=391)	2,63 (0,91; 7,55)
objawowa zakrzepica żył głębokich	0,61 (0,35; 1,06) (N=5244)	0,38 (0,13; 1,10) (N=391)	1,61 (0,48; 5,32)
objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	1,19 (0,68; 2,06) (N=5244)	0,61 (0,03; 12,72) (N=233)	1,95 (0,09; 42,73)
zgon związany z ŻChZZ	0,81 (0,38; 1,72)* (N=5244)	0,32 (0,01; 7,84) (N=193)	2,53 (0,09; 67,68)

* obliczone jako ryzyko wystąpienia objawowej zatorowości płucnej zakończonej zgonem lub zgonu, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny

4.2.5.42 Bezpieczeństwo

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- poważne krwawienie,
- zgon z dowolnej przyczyny.

Wyniki porównania pośredniego wykazały brak istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem a monoterapią LMWH pod względem wymienionych punktów końcowych (Tab. 47).

Tab. 47 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	apiksaban vs LMWH/VKA	LMWH vs LMWH/VKA	apiksaban vs LMWH
poważne krwawienie	0,31 (0,17; 0,55) (N=5365)	0,26 (0,04; 1,57) (N=391)	1,19 (0,18; 7,87)
zgon z dowolnej przyczyny	0,79 (0,53; 1,19) (N=5365)	1,12 (0,53; 2,35) (N=351)	0,71 (0,3; 1,64)

4.2.6 Profilaktyka zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W części analizy klinicznej dotyczącej profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu porównano metodą bezpośrednią z placebo oraz metodą pośrednią Buchera z dabigatranem, rywaroksabanem oraz VKA.

Porównanie bezpośrednio apiksabanu z placebo w profilaktyce wtórnej ZŻG i ZP oparto o wszystkie punkty końcowe przedstawione w badaniu apiksabanu. W porównaniu pośrednim apiksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz VKA, w miarę dostępności danych, uwzględniono następujące punkty końcowe:

- dotyczące skuteczności
 - nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ,
 - objawowa zakrzepica żył głębokich,
 - objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem,
 - zgon związany z ŻChZZ,
- dotyczące bezpieczeństwa
 - poważne krwawienie,
 - poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - zdarzenie niepożądane,
 - ciężkie zdarzenie niepożądane,
 - zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia.

W niektórych badaniach raportowano objawową zatorowość płucną zakończoną zgonem oraz zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny. Sumę tych zdarzeń, na potrzeby dalszych porównań pośrednich określono jako zgon związany z ŻChZZ, zgodnie z definicjami dotyczącymi pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawionymi w badaniu AMPLIFY-EXT.

Dostępność danych dla tych punktów końcowych w poszczególnych badaniach przedstawiono w Tab. 48.

Tab. 48 Dostępne dane dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim

	AMPLIFY-EXT	RE-SONATE	EINSTEIN-EXT	WODIT DVT*	WODIT PE*	PADISPE*	Kearon 1999
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	+	+	+	+	-	+	+
Objawowa ZŻG	+	+	+	-	-	+	+
Objawowa ZP niezakończona zgonem	+	+	+	-	-	+	+
Zgon związany z ŻChZZ	+	+	+	+	-	+	+
Poważne krwawienie	+	+	+	+	+	+	+
Poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	+	+	+	-	-	-	-
Klinicznie istotne mniejsze krwawienie	+	+	+	-	-	-	-
Zgon z dowolnej przyczyny	+	-	+	-	-	-	+
Zdarzenie niepożądane	+	+	-	-	-	-	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane	+	+	-	-	-	-	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	+	+	-	-	-	-	-

*w badaniach WODIT DVT, WODIT PE i PADIS PE raportowano wyniki po założonym czasie leczenia oraz po całkowitym czasie obserwacji, do analizy włączono jedynie wyniki po założonym czasie leczenia, który wynosił odpowiednio 9, 9 i 18 miesięcy

4.2.6.1 Apiksaban vs placebo

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w dwóch dawkach (2,5 mg BID i 5 mg BID) w porównaniu z placebo w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono w oparciu o badanie AMPLIFY-EXT.

4.2.6.1.1 Skuteczność

4.2.6.1.1.1 Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu AMPLIFY-EXT był nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z dowolnej przyczyny. Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych zarówno apiksabanem w dawce 2,5 mg BID, jak i apiksabanem w dawce 5 mg BID w porównaniu z placebo (odpowiednio RR=0,33; 95% CI: 0,22; 0,49; p<0,0001 oraz RR=0,36; 95% CI: 0,25; 0,53; p<0,0001; Tab. 49).

Dodatkowo w aneksie 8.16 na Ryc. 10 przedstawiono analizę dotyczącą pierwszorzędownego punktu końcowego w subpopulacjach (pacjenci z ŻŻG i ZP, podział ze względu na płeć, wiek, poziom niewydolności nerek, masę ciała). Analiza w zdefiniowanych subpopulacjach była zgodna z wynikami w całkowitej populacji z badania.

Tab. 49 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny (AMPLIFY-EXT)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
2,5 mg	32	840	3,8	96	829	11,6	<0,001	0,33 (0,22; 0,49) p<0,0001	-0,08 (-0,10; -0,05) p<0,0001	12,87 (9,70; 19,10)
5 mg	34	813	4,2	96	829	11,6	<0,001	0,36 (0,25; 0,53) p<0,0001	-0,07 (-0,10; -0,05) p<0,0001	13,52 (10,03; 20,74)

4.2.6.1.1.2 Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ

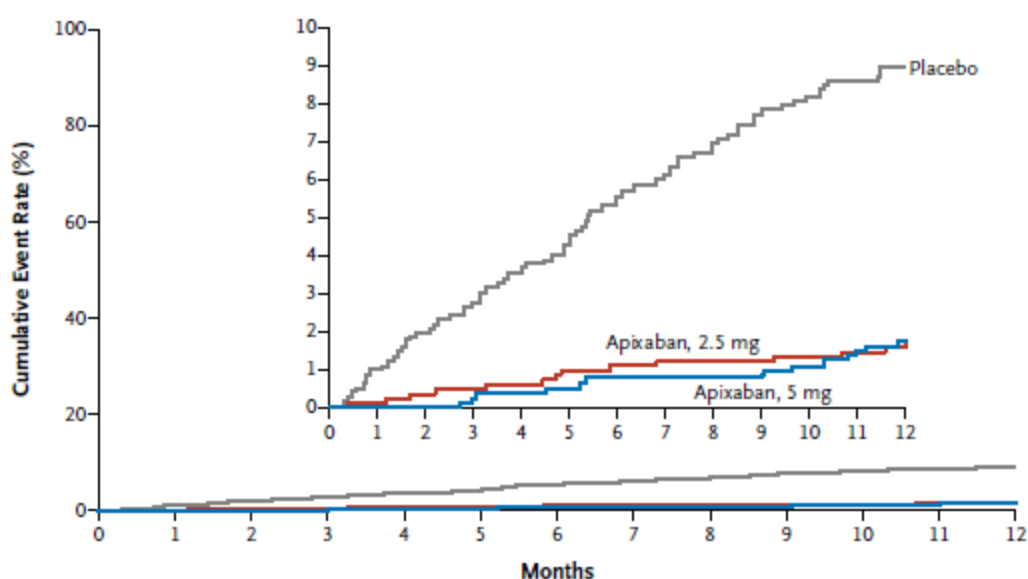
W badaniu AMPLIFY-EXT analizowano występowanie nawrotu objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgonu z powodu ŻChZZ. Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych zarówno apiksabanem w dawce 2,5 mg BID, jak i apiksabanem w dawce 5 mg BID w porównaniu z placebo (odpowiednio RR=0,19; 95% CI: 0,11; 0,33; p<0,0001 oraz RR=0,20; 95% CI: 0,11; 0,34; p<0,0001; Tab. 50). Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca występowanie omawianego punktu końcowego w czasie trwania badania została przedstawiona na Ryc. 5.

Dodatkowo w aneksie 8.16 na Ryc. 11 przedstawiono analizę dotyczącą nawrotu objawowej ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ w subpopulacjach (pacjenci z ŻŻG i ZP, podział ze względu na płeć, wiek, poziom niewydolności nerek, masę ciała). Analiza w zdefiniowanych subpopulacjach była zgodna z wynikami w całkowitej populacji z badania.

Tab. 50 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ (AMPLIFY-EXT)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
2,5 mg	14	840	1,7	73	829	8,8	<0,001	0,19 (0,11; 0,33) p<0,0001	-0,07 (-0,09; -0,05) p<0,0001	14,01 (10,81; 19,90)
5 mg	14	813	1,7	73	829	8,8	<0,001	0,20 (0,11; 0,34) p<0,0001	-0,07 (-0,09; -0,05) p<0,0001	14,12 (10,86; 20,17)

Ryc. 5 Krzywa Kaplana-Meiera dla nawrotu objawowej ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ (AMPLIFY-EXT)



No. at Risk					
Apixaban, 2,5 mg	840	836	825	818	533
Apixaban, 5 mg	813	807	799	791	513
Placebo	826	796	768	743	471

4.2.6.1.1.3 Objawowa z zakrzepicą żył głębokich

Objawową zakrzepicę żył głębokich stwierdzono u 0,7% pacjentów z grupy apiksabanu 2,5 mg, 1,0% pacjentów z grupy apiksabanu 5 mg oraz 6,4% pacjentów z grupy placebo. Ryzyko wystąpienia objawowej zakrzepicy żył głębokich było istotnie mniejsze w obu grupach apiksabanu w porównaniu z placebo (RR=0,11; 95% CI: 0,05; 0,26; p<0,0001 dla niższej dawki oraz RR=0,15; 95% CI: 0,07; 0,32 dla wyższej dawki apiksabanu; Tab. 51).

Tab. 51 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: objawowa zakrzepica żył głębokich (dane pochodzą z załącznika do badania AMLIFY-EXT)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
2,5 mg	6	840	0,7	53	829	6,4	<0,001	0,11 (0,05; 0,26) p<0,0001	-0,06 (-0,07; -0,04) p<0,0001	17,61 (13,44; 25,52)
5 mg	8	813	1,0	53	829	6,4	<0,001	0,15 (0,07; 0,32) p<0,0001	-0,05 (-0,07; -0,04) p<0,0001	18,49 (13,87; 27,69)

4.2.6.1.1.4 Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Objawową zatorowość płucną niezakończoną zgonem odnotowano u 1,0% chorych leczonych niższą dawką apiksabanu, 0,5% chorych z grupy wyższej dawki apiksabanu oraz 1,8% chorych przyjmujących placebo. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem 2,5 mg a placebo pod względem ryzyka wystąpienia objawowej ZP niezakończonych zgonem (RR=0,53; 95% CI: 0,22; 1,23; p=0,1402). Stwierdzono natomiast istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego wśród chorych leczonych apiksabanem 5 mg w porównaniu z placebo (RR=0,27; 95% CI: 0,09; 0,82; p=0,0202; Tab. 52).

Tab. 52 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem (dane pochodzą z załącznika do badania AMLIFY-EXT)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
2,5 mg	8	840	1,0	15	829	1,8	0,146	0,53 (0,22; 1,23) p=0,1402	-	-
5 mg	4	813	0,5	15	829	1,8	0,019	0,27 (0,09; 0,82) p=0,0202	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,01	75,91 (42,66; 344,30)

4.2.6.1.1.5 Objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem

W badaniu AMPLIFY-EXT raportowano objawową zatorowość płucną zakończoną zgonem oraz zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny. Sumę tych zdarzeń, na potrzeby dalszy porównań pośrednich określono jako zgon związany z ŻChZZ. W żadnej z badanych grup nie odnotowano objawowej zatorowości zakończonych zgonem. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupą apiksabanu 2,5 mg lub apiksabanu 5 mg a placebo pod względem ryzyka wystąpienia zgonu, dla którego nie można było wykluczyć ZP jako przyczyny (Tab. 53).

Tab. 53 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem (dane pochodzą z załącznika do badania AMLIFY-EXT)

Punkt końcowy	Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
		n	N	%	n	N	%			
Objawowa ZP zakończona zgonem	2,5 mg	0	840	0	0	829	0	-	-	-
	5 mg	0	813	0	0	829	0	-	-	-
Zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny	2,5 mg	2	840	0,2	7	829	0,8	0,106	0,28 (0,06; 1,35) p=0,1137	-
	5 mg	3	813	0,4	7	829	0,8	0,342	0,44 (0,11; 1,68) p=0,2291	-
Objawowa ZP zakończona zgonem lub zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny*	2,5 mg	2	840	0,2	7	829	0,8	0,106	0,28 (0,06; 1,35) p=0,1137	-
	5 mg	3	813	0,4	7	829	0,8	0,342	0,44 (0,11; 1,68) p=0,2291	-

*obliczone na potrzeby porównań pośrednich wykonanych w dalszej części analizy

4.2.6.1.1.6 Drugorzędowe złożone punkty końcowe

W badaniu AMPLIFY-EXT raportowano następujące drugorzędowe złożone punkty końcowe:

- zgon z powodów sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar niezwiązane z ŻChZZ,
- nawrót objawowej ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ, zawał serca, udar lub zgon z powodów sercowo-naczyniowych,
- ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ, zawał serca, udar, zgon z powodów sercowo-naczyniowych lub poważne krwawienie (zdefiniowane jako zysk kliniczny netto).

Analiza danych wykazała brak znamiennej różnicy pomiędzy grupami apiksabanu 2,5 mg oraz apiksabanu 5 mg a placebo pod względem ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru niezwiązanego z ŻChZZ.

Zaobserwowano istotną przewagę zarówno apiksabanu 2,5 mg jak i apiksabanu 5 mg nad placebo pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych drugorzędowych złożonych punktów końcowych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 54.

Tab. 54 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: drugorzędowe złożone punkty końcowe (AMPLIFY-EXT)

Punkt końcowy	Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
		n	N	%	n	N	%				
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar niezwiązane z ŻChZZ	2,5 mg	4	840	0,5	11	829	1,3	0,074	0,36 (0,11; 1,12) p=0,0782	-	-
	5 mg	5	813	0,6	11	829	1,3	0,208	0,46 (0,16; 1,33) p=0,1522	-	-
Nawrót objawowej ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ, zawał serca, udar lub zgon z powodów sercowo-naczyniowych	2,5 mg	18	840	2,1	83	829	10	<0,001	0,21 (0,13; 0,35) p<0,0001	-0,08 (-0,10; -0,06) p<0,0001	12,71 (9,87; 17,85)
	5 mg	19	813	2,3	83	829	10	<0,001	0,23 (0,14; 0,38) p<0,0001	-0,08 (-0,10; -0,05) p<0,0001	13,03 (10,03; 18,58)
ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ, zawał serca, udar, zgon z powodów sercowo-naczyniowych lub poważne krwawienie*	2,5 mg	20	840	2,4	86	829	10,4	<0,001	0,23 (0,14; 0,37) p<0,0001	-0,08 (-0,10; -0,06) p<0,0001	12,51 (9,70; 17,62)
	5 mg	20	813	2,5	86	829	10,4	<0,001	0,24 (0,15; 0,38) p<0,0001	-0,08 (-0,10; -0,06) p<0,0001	12,64 (9,76; 17,92)

*zdefiniowane jako zysk kliniczny netto

4.2.6.1.1.7 Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu AMPLIFY-EXT raportowano występowanie zawału serca oraz udaru. Stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy grupami apiksabanu (zarówno w niższej, jak i wyższej dawce) a placebo pod względem ryzyka wystąpienia zawału serca i ryzyka wystąpienia udaru (Tab. 55). Odnotowano natomiast istotnie mniejsze ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych w grupie apiksabanu 2,5 mg w porównaniu z placebo (RR=0,20; 95% CI: 0,04; 0,90; p=0,0358) oraz tendencję w kierunku mniejszego ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych w grupie apiksabanu 5 mg w porównaniu z placebo (RR=0,31; 95% CI: 0,08; 1,11; p=0,0712).

Tab. 55 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: zdarzenia sercowo-naczyniowe (dane pochodzą z załącznika do badania AMPLIFY-EXT)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Zawał serca										
2,5 mg	2	840	0,2	4	829	0,5	0,449	0,49 (0,09; 2,69) p=0,4140	-	-
5 mg	3	813	0,4	4	829	0,5	1	0,76 (0,17; 3,41) p=0,7249	-	-
Udar										
2,5 mg	1	840	0,1	5	829	0,6	0,122	0,20 (0,02; 1,69) p=0,1381	-	-
5 mg	1	813	0,1	5	829	0,6	0,218	0,20 (0,02; 1,74) p=0,1463	-	-
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych										
2,5 mg	2	840	0,2	10	829	1,2	0,021	0,20 (0,04; 0,90) p=0,0358	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,02	103,29 (56,14; 644,19)
5 mg	3	813	0,4	10	829	1,2	0,091	0,31 (0,08; 1,11) p=0,0712	-	-

4.2.6.1.1.8 Nawrót objawowej żChZZ w okresie 30 dni obserwacji po założonym czasie leczenia

W badaniu AMPLIFY-EXT analizowano występowanie nawrotu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych w okresie 30 dni obserwacji po założonym czasie leczenia. Stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy grupami apiksabanu a placebo pod względem tego punktu końcowego (Tab. 56).

Tab. 56 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: nawrót objawowej ŻChZZ w okresie 30 dni obserwacji po założonym okresie leczenia (AMPLIFY-EXT)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
2,5 mg	3	840	0,4	2	829	0,2	1	1,48 (0,25; 8,84) p=0,6669	-
5 mg	5	813	0,6	2	829	0,2	0,283	2,55 (0,50; 13,10) p=0,2625	-

4.2.6.1.1.9 Zawał serca, udar lub zgon z powodów sercowo-naczyniowych w okresie 30 dni obserwacji po założonym czasie leczenia

Analizowano także wystąpienie zawału serca, udaru lub zgonu z powodów sercowo-naczyniowych w okresie 30 dni obserwacji po założonym czasie leczenia. Stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy grupami apiksabanu a placebo pod względem tego punktu końcowego (Tab. 57).

Tab. 57 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: zawał serca, udar lub zgon z powodów sercowo-naczyniowych w okresie 30 dni obserwacji po założonym okresie leczenia (AMPLIFY-EXT)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
2,5 mg	1	840	0,1	0	829	0	1	2,96 (0,12; 72,58) p=0,5061	-
5 mg	1	813	0,1	0	829	0	0,495	3,06 (0,12; 74,98) p=0,4933	-

4.2.6.1.2 Bezpieczeństwo

4.2.6.1.2.1 Poważne krwawienie

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa w badaniu AMPLIFY-EXT było wystąpienie poważnego krwawienia. Poważne krwawienie stwierdzono u 0,2% pacjentów leczonych apiksabanem w dawce 2,5 mg, 0,1% pacjentów leczonych apiksabanem w dawce 5 mg oraz u 0,5% chorych z grupy placebo. Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem ryzyka poważnego krwawienia pomiędzy grupami apiksabanu a placebo (odpowiednio RR=0,49; 95% CI: 0,09; 2,69; p=0,4140 oraz RR=0,25; 95% CI: 0,03; 2,28; p=0,2211).

W żadnej z badanych grup nie stwierdzono wystąpienia poważnego krwawienia prowadzącego do zgonu.

Analiza wykazała także brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi apiksabanem a pacjentami z grupy placebo pod względem ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia w krytycznym miejscu oraz poważnego krwawienia związanego ze spadkiem poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl i/lub transfuzją ≥ 2 jednostek krwi.

Szczegółowe wyniki dotyczące poważnego krwawienia przedstawiono w Tab. 58.

Tab. 58 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: poważne krwawienie (AMPLIFY-EXT, *dane pochodzą z załącznika do badania)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Ogółem									
2,5 mg	2	840	0,2	4	829	0,5	0,449	0,49 (0,09; 2,69) p=0,4140	-
5 mg	1	813	0,1	4	829	0,5	0,374	0,25 (0,03; 2,28) p=0,2211	-
Poważne krwawienie prowadzące do zgonu*									
2,5 mg	0	840	0,0	0	829	0,0	-	-	-
5 mg	0	813	0,0	0	829	0,0	-	-	-
Poważne krwawienie w krytycznym miejscu*									
2,5 mg	2	840	0,2	2	829	0,2	1	0,99 (0,14; 6,99) p=0,9895	-
5 mg	0	813	0,0	2	829	0,2	0,5	0,20 (0,01; 4,24) p=0,3045	-
Poważne krwawienie związane ze spadkiem poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl i/lub transfuzją ≥ 2 j. krwi*									
2,5 mg	0	840	0,0	2	829	0,2	0,247	0,20 (0,01; 4,11) p=0,2947	-
5 mg	1	813	0,1	2	829	0,2	1	0,51 (0,05; 5,61) p=0,5820	-

4.2.6.1.2.2 Poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

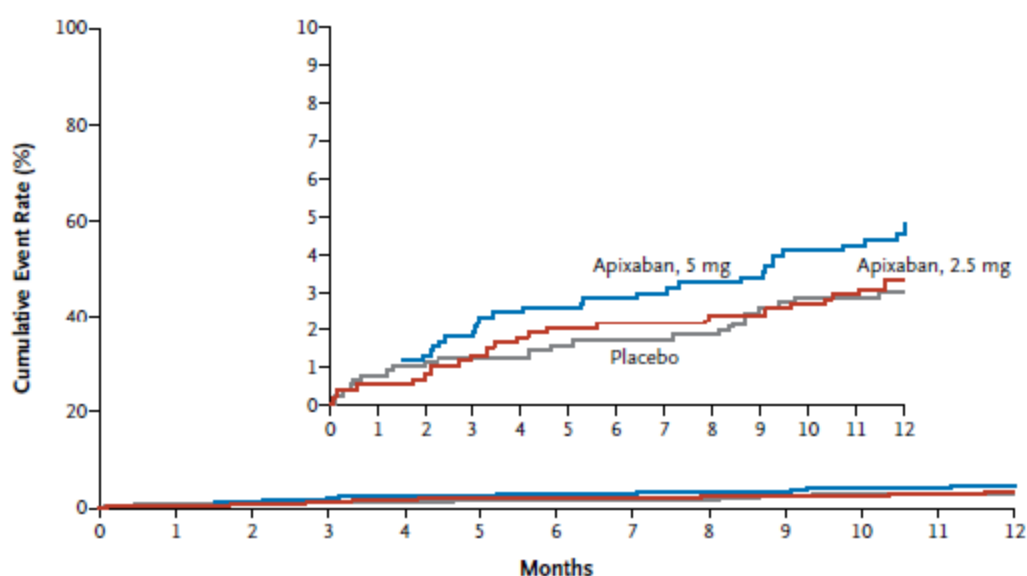
W badaniu AMPLIFY-EXT raportowano także wystąpienie złożonego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa, jakim było poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie. Stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy terapią apiksabanem w dawce 2,5 mg BID a placebo pod względem ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego (RR=1,21; 95% CI: 0,70; 2,11; p=0,4984) oraz tendencję w kierunku większego ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie apiksabanu 5 mg BID w porównaniu z placebo (RR=1,62; 95% CI: 0,96; 2,74; p=0,0706; Tab. 59). Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca występowanie poważnych krwawień lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień w czasie trwania badania została przedstawiona na Ryc. 6.

Dodatkowo w aneksie 8.16 na Ryc. 12 przedstawiono analizę dotyczącą poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia w subpopulacjach (pacjenci z ZŻG i ZP, podział ze względu na płeć, wiek, poziom niewydolności nerek, mesę ciała). Analiza w zdefiniowanych subpopulacjach była zgodna z wynikami w całkowitej populacji z badania.

Tab. 59 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie (AMPLIFY-EXT)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
2,5 mg	27	840	3,2	22	829	2,7	0,563	1,21 (0,70; 2,11) p=0,4984	-
5 mg	35	813	4,3	22	829	2,7	0,079	1,62 (0,96; 2,74) p=0,0706	-

Ryc. 6 Krzywa Kaplana-Meiera dla poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia (AMPLIFY-EXT)



No. at Risk					
Apixaban, 2.5 mg	840	786	759	737	354
Apixaban, 5 mg	811	751	716	689	331
Placebo	823	749	687	651	298

4.2.6.1.2.3 Klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Klinicznie istotne mniejsze krwawienie wystąpiło u 3,0% pacjentów przyjmujących apiksaban w dawce 2,5 mg BID, 4,2% pacjentów leczonych apiksabanem w dawce 5 mg BID oraz 2,3% chorych z grupy placebo. Stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi niższą dawką apiksabanu a placebo pod względem ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego mniejszego krwawienia (RR=1,30; 95% CI: 0,72; 2,34; p=0,3845) oraz istotnie większe ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie przyjmującej apiksaban w wyższej dawce w porównaniu z placebo (RR=1,82; 95% CI: 1,05; 3,17; p=0,0330; Tab. 60).

W Tab. 61 przedstawiono występowanie pierwszego klinicznie istotnego mniejszego krwawienia za względu na jego lokalizację. Odnotowano brak znamiennej różnicy pomiędzy grupami apiksabanu a placebo pod względem ryzyka wystąpienia pierwszego klinicznie istotnego mniejszego krwawienia w każdej z raportowanych lokalizacji.

Tab. 60 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: klinicznie istotne mniejsze krwawienie (AMPLIFY-EXT)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
2,5 mg	25	840	3,0	19	829	2,3	0,446	1,30 (0,72; 2,34) p=0,3845	-	-
5 mg	34	813	4,2	19	829	2,3	0,036	1,82 (1,05; 3,17) p=0,0330	0,02 (0,00; 0,04) p=0,03	52,91 (27,76; 561,64)

Tab. 61 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: lokalizacja pierwszego klinicznie istotnego mniejszego krwawienia (załącznik do badania AMPLIFY-EXT)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	
	n	N	%	n	N	%				
Układ pokarmowy										
2,5 mg	3	840	0,4	2	829	0,2	1	1,48 (0,25; 8,84) p=0,6669	-	
5 mg	1	813	0,1	2	829	0,2	1	0,51 (0,05; 5,61) p=0,5820	-	
Odbyt										
2,5 mg	4	840	0,5	3	829	0,4	1	1,32 (0,30; 5,86) p=0,7187	-	
5 mg	7	813	0,9	3	829	0,4	0,221	2,38 (0,62; 9,17) p=0,2079	-	
Krwawienie z nosa										
2,5 mg	3	840	0,4	2	829	0,2	1	1,48 (0,25; 8,84) p=0,6669	-	
5 mg	7	813	0,9	2	829	0,2	0,105	3,57 (0,74; 17,13) p=0,1119	-	
Krwiomocz										
2,5 mg	7	840	0,8	7	829	0,8	1	0,99 (0,35; 2,80) p=0,9802	-	
5 mg	11	813	1,4	7	829	0,8	0,352	1,60 (0,62; 4,11) p=0,3270	-	
Skóra										
2,5 mg	2	840	0,2	1	829	0,1	1	1,97 (0,18; 21,73) p=0,5785	-	
5 mg	6	813	0,7	1	829	0,1	0,067	6,12 (0,74; 50,71) p=0,0932	-	
Macica										
2,5 mg	4	840	0,5	2	829	0,2	0,687	1,97 (0,36; 10,75) p=0,4316	-	

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
5 mg	3	813	0,4	2	829	0,2	0,684	1,53 (0,26; 9,13) p=0,6411	-
Dziąsła									
2,5 mg	0	840	0,0	0	829	0,0	-	-	-
5 mg	1	813	0,1	0	829	0,0	0,495	3,06 (0,12; 74,98) p=0,4933	-
Spojówki									
2,5 mg	0	840	0,0	2	829	0,2	0,247	0,20 (0,01; 4,11) p=0,2947	-
5 mg	0	813	0,0	2	829	0,2	0,5	0,20 (0,01; 4,24) p=0,3045	-
Inne									
2,5 mg	2	840	0,2	0	829	0,0	0,5	4,93 (0,24; 102,63) p=0,3026	-
5 mg	1	813	0,1	0	829	0,0	0,495	3,06 (0,12; 74,98) p=0,4933	-

4.2.6.1.2.4 Zgon

W badaniu AMPLIFY-EXT raportowano wszystkie zgony w czasie trwania badania. W grupie apiksabanu 2,5 mg BID zgon odnotowano u 0,8% pacjentów, w grupie apiksabanu 5 mg BID u 0,5%, a w grupie placebo u 1,7% pacjentów. Stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy grupą apiksabanu w niższej dawce a placebo pod względem ryzyka zgonu (RR=0,49; 95% CI: 0,20; 1,22; p=0,1249). Jednocześnie zaobserwowano istotnie mniejsze ryzyko zgonu w grupie apiksabanu w wyższej dawce w porównaniu z placebo (RR=0,29; 95% CI: 0,10; 0,88; p=0,0290).

W badaniu AMPLIFY-EXT nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu: zatorowości płucnej, krwawienia, zawału serca oraz z powodu udaru. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy chorymi leczonym apiksabanem w obu dawkach a placebo pod względem ryzyka zgonu z powodu nowotworu, choroby zakaźnej, z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonu z nieznanego przyczyny, dla której nie można wykluczyć ZP jako przyczyny, oraz zgonu z innej przyczyny. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 62).

Tab. 62 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: zgon w czasie trwania badania (załącznik do badania AMPLIFY-EXT)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Ogółem										
2,5 mg	7	840	0,8	14	829	1,7	0,129	0,49 (0,20; 1,22) p=0,1249	-	-
5 mg	4	813	0,5	14	829	1,7	0,03	0,29 (0,10; 0,88) p=0,0290	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,02	83,56 (45,51; 509,10)
Zgon z powodu zatorowości płucnej										
2,5 mg	0	840	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-
5 mg	0	813	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-
Nie znana przyczyna zgonu, nie można wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny										
2,5 mg	2	840	0,2	7	829	0,8	0,106	0,28 (0,06; 1,35) p=0,1137	-	-
5 mg	3	813	0,4	7	829	0,8	0,342	0,44 (0,11; 1,68) p=0,2291	-	-
Zgon z powodu krwawienia										
2,5 mg	0	840	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-
5 mg	0	813	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-
Zgon z powodu nowotworu										
2,5 mg	3	840	0,4	1	829	0,1	0,625	2,96 (0,31; 28,41) p=0,3468	-	-
5 mg	1	813	0,1	1	829	0,1	1	1,02 (0,06; 16,28) p=0,9890	-	-
Zgon z powodu zawału serca										
2,5 mg	0	840	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
5 mg	0	813	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-
Zgon z powodu udaru										
2,5 mg	0	840	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-
5 mg	0	813	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-
Zgon z powodu choroby zakaźnej										
2,5 mg	0	840	0,0	2	829	0,2	0,247	0,20 (0,01; 4,11) p=0,2947	-	-
5 mg	0	813	0,0	2	829	0,2	0,5	0,20 (0,01; 4,24) p=0,3045	-	-
Zgon z innej przyczyny sercowo-naczyniowej										
2,5 mg	0	840	0,0	3	829	0,4	0,122	0,14 (0,01; 2,73) p=0,1948	-	-
5 mg	0	813	0,0	3	829	0,4	0,25	0,15 (0,01; 2,82) p=0,2023	-	-
Zgon z innej przyczyny										
2,5 mg	2	840	0,2	1	829	0,1	1	1,97 (0,18; 21,73) p=0,5785	-	-
5 mg	0	813	0,0	1	829	0,1	1	0,34 (0,01; 8,33) p=0,5085	-	-

4.2.6.1.2.5 Zdarzenie niepożądane

W badaniu AMPLIFY-EXT stwierdzono występowanie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego u 71,0% chorych z grupy apiksabanu 2,5 mg BID, 66,8% pacjentów leczonych apiksabanem w dawce 5 mg BID oraz u 73,4% chorych z grupy placebo. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem w niższej dawce a placebo pod względem ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Stwierdzono natomiast istotnie mniejsze prawdopodobieństwo zdarzenia niepożądanego w grupie apiksabanu w wyższej dawce w porównaniu z placebo (RR=0,91; 95% CI: 0,85; 0,97; p=0,004; Tab. 63).

Tab. 63 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: zdarzenie niepożądane (załącznik do badania AMPLIFY-EXT)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
2,5 mg	596	840	71,0	606	826	73,4	0,272	0,97 (0,91; 1,03) p=0,2719	-	-
5 mg	542	811	66,8	606	826	73,4	0,004	0,91 (0,85; 0,97) p=0,0040	-0,07 (-0,11; -0,02) p=0,004	15,30 (9,12; 47,42)

4.2.6.1.2.6 Ciężkie zdarzenie niepożądane

Ciężkie zdarzenie niepożądane raportowano u 13,3%, 13,2% oraz 19,1% pacjentów odpowiednio z grupy apiksabanu 2,5 mg BID, apiksabanu 5 mg BID oraz placebo. Ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego było istotnie mniejsze w obu grupach apiksabanu w porównaniu z placebo (RR=0,70; 95% CI: 0,56; 0,87; p=0,0015 oraz RR=0,69; 95% CI: 0,55; 0,86; p=0,0012; Tab. 64).

Tab. 64 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: ciężkie zdarzenie niepożądane (załącznik do badania AMPLIFY-EXT)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
2,5 mg	112	840	13,3	158	826	19,1	0,001	0,70 (0,56; 0,87) p=0,0015	-0,06 (-0,09; -0,02) p=0,001	17,26 (10,72; 44,20)
5 mg	107	811	13,2	158	826	19,1	0,001	0,69 (0,55; 0,86) p=0,0012	-0,06 (-0,09; -0,02) p=0,001	16,85 (10,54; 41,98)

4.2.6.1.2.7 Zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia

Zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia odnotowano u 8,0% chorych z grupy apiksabanu 2,5 mg BID, 7,5% pacjentów z grupy apiksabanu 5 mg BID oraz 16,2% chorych przyjmujących placebo. Ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania leczenia było istotnie mniejsze zarówno u pacjentów przyjmujących niższą dawkę apiksabanu (RR=0,49; 95% CI: 0,37; 0,65;

$p < 0,0001$), jak i u pacjentów z grupy apiksabanu w wyższej dawce (RR=0,46; 95% CI: 0,35; 0,62; $p < 0,0001$) w porównaniu z placebo (Tab. 65).

Tab. 65 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia (załącznik do badania AMPLIFY-EXT)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
2,5 mg	67	840	8,0	134	826	16,2	<0,001	0,49 (0,37; 0,65) $p < 0,0001$	-0,08 (-0,11; -0,05) $p < 0,0001$	12,13 (8,80; 19,47)
5 mg	61	811	7,5	134	826	16,2	<0,001	0,46 (0,35; 0,62) $p < 0,0001$	-0,09 (-0,12; -0,06) $p < 0,0001$	11,49 (8,47; 17,86)

4.2.6.1.2.8 Wskaźniki wątrobowe

W badaniu AMPLIFY-EXT analizowano złożony punkt końcowy dotyczący aktywności ALT lub AST $> 3 \times \text{ULN}$ oraz stężenia bilirubiny $> 2 \times \text{ULN}$. Stwierdzono brak istotnej różnicy pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia tego punktu końcowego wśród pacjentów z obu grup apiksabanu w porównaniu z placebo (Tab. 66).

Tab. 66 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: aktywność ALT lub AST $> 3 \times \text{ULN}$ i stężenie bilirubiny $> 2 \times \text{ULN}$ (załącznik do badania AMPLIFY-EXT)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
2,5 mg	1	840	0,1	3	826	0,4	0,37	0,33 (0,03; 3,14) $p = 0,3336$	-
5 mg	0	811	0,0	3	826	0,4	0,25	0,15 (0,01; 2,81) $p = 0,2021$	-

4.2.6.2 Apiksaban vs dabigatran (porównanie pośrednie)

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu z dabigatranem w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera przez wspólny komparator – placebo. Analizę wykonano w oparciu o wyniki następujących badań:

- AMPLIFY-EXT dla apiksabanu w dwóch dawkach (2,5 mg BID oraz 5 mg BID), wyniki porównania bezpośredniego z placebo przedstawiono w rozdziale 4.2.6.1,
- RE-SONATE dla rywaroksabanu, wyniki porównania bezpośredniego z placebo przedstawiono w aneksie 8.18.1.

4.2.6.2.1 Skuteczność

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ,

- objawowa zakrzepica żył głębokich,
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem,
- zgon związany z ŻChZZ.

Wyniki porównania pośredniego apiksabanu w dawce 2,5 mg BID oraz apiksabanu w dawce 5 mg BID z dabigatranem wskazały na brak istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami pod względem ryzyka wystąpienia: nawrotu objawowej ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończony zgonem. W przypadku zgonu związanego z ŻChZZ nie wykonano porównania pośredniego, gdyż w badaniu dabigatranu nie odnotowano żadnego zgonu związanego z ŻChZZ, w związku z czym nie wyznaczono wartości RR.

Szczegółowe wyniki porównania pośredniego dotyczące skuteczności apiksabanu w porównaniu z dabigatranem przedstawiono w Tab. 67.

4.2.6.2.2 Bezpieczeństwo

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- poważne krwawienie,
- poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- zdarzenie niepożądane,
- ciężkie zdarzenie niepożądane,
- zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia.

Wyniki porównania pośredniego dotyczącego bezpieczeństwa wskazały na przewagę apiksabanu w dawce 2,5 mg BID nad dabigatranem pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia (RR=0,42; 95% CI: 0,18; 0,98). W przypadku pozostałych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy analizowanymi interwencjami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 68.

Tab. 67 Porównanie pośrednie skuteczności apiksabanu z dabigatranem – profilaktyka

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)			Porównanie pośrednie, RR (95% CI)	
	apiksaban 2,5 mg vs placebo (N=1669)	apiksaban 5 mg vs placebo (N=1642)	dabigatran vs placebo (N=1343)	apiksaban 2,5 mg vs dabigatran	apiksaban 5 mg vs dabigatran
nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)	0,08 (0,02; 0,25)	2,38 (0,67; 8,42)	2,5 (0,71; 8,79)
objawowa zakrzepica żył głębokich	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)	0,09 (0,02; 0,37)	1,22 (0,23; 6,39)	1,67 (0,34; 8,29)
objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	0,53 (0,22; 1,23)	0,27 (0,09; 0,82)	0,07 (0,01; 0,53)	7,57 (0,85; 67,82)	3,86 (0,38; 38,83)
zgon związany z ŻChZZ	0,28 (0,06; 1,35)*	0,44 (0,11; 1,68) *	#	-	-

* obliczone jako ryzyko wystąpienia objawowej zatorowości płucnej zakończonych zgonem lub zgonu, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny

nie odnotowano żadnego zgonu związanego z ŻChZZ, w związku z czym nie wyznaczono RR

Tab. 68 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa apiksabanu z dabigatranem – profilaktyka (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki porównania pośredniego)

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)			Porównanie pośrednie, RR (95% CI)	
	apiksaban 2,5 mg vs placebo	apiksaban 5 mg vs placebo	dabigatran vs placebo	apiksaban 2,5 mg vs dabigatran	apiksaban 5 mg vs dabigatran
poważne krwawienie	0,49 (0,09; 2,69) (N=1669)	0,25 (0,03; 2,28) (N=1642)	4,82 (0,23; 100,16) (N=1343)	0,1 (0,0; 3,3)	0,05 (0,0; 2,21)
poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	1,21 (0,70; 2,11) (N=1669)	1,62 (0,96; 2,74) (N=1642)	2,89 (1,52; 5,51) (N=1343)	0,42 (0,18; 0,98)	0,56 (0,24; 1,29)
klinicznie istotne mniejsze krwawienie	1,30 (0,72; 2,34) (N=1669)	1,82 (1,05; 3,17) (N=1642)	2,73 (1,43; 5,23) (N=1343)	0,48 (0,2; 1,14)	0,67 (0,28; 1,57)
zdarzenie niepożądane	0,97 (0,91; 1,03) (N=1666)	0,91 (0,85; 0,97) (N=1637)	1,03 (0,92; 1,15) (N=1343)	0,94 (0,83; 1,07)	0,88 (0,78; 1)
ciężkie zdarzenie niepożądane	0,70 (0,56; 0,87) (N=1666)	0,69 (0,55; 0,86) (N=1637)	0,75 (0,52; 1,09) (N=1343)	0,93 (0,61; 1,44)	0,92 (0,6; 1,42)
zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	0,49 (0,37; 0,65) (N=1666)	0,46 (0,35; 0,62) (N=1637)	0,59 (0,43; 0,83) (N=1343)	0,83 (0,53; 1,29)	0,78 (0,5; 1,23)

4.2.6.3 Apiksaban vs rywaroksaban (porównanie pośrednie)

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu z rywaroksabanem w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera przez wspólny komparator – placebo. Analizę wykonano w oparciu o wyniki następujących badań:

- AMPLIFY-EXT dla apiksabanu w dwóch dawkach (2,5 mg BID oraz 5 mg BID), wyniki porównania bezpośredniego z placebo przedstawiono w rozdziale 4.2.6.1,
- EINSTEIN-EXT dla rywaroksabanu, wyniki porównania bezpośredniego z placebo przedstawiono w aneksie 8.18.2.

4.2.6.3.1 Skuteczność

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ,
- objawowa zakrzepica żył głębokich,
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem,
- zgon związany z ŻChZZ.

Wyniki porównania pośredniego apiksabanu w dawce 2,5 mg BID oraz 5 mg BID z rywaroksabanem wskazały na brak istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami pod względem wszystkich wymienionych punktów końcowych dotyczących skuteczności. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 69.

4.2.6.3.2 Bezpieczeństwo

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- poważne krwawienie,
- poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- zgon z dowolnej przyczyny.

Porównanie pośrednie wskazało na istotną przewagę apiksabanu zarówno w dawce 2,5 mg BID, jak i 5 mg BID nad rywaroksabanem pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia (odpowiednio RR=0,24; 95% CI: 0,09; 0,63 oraz RR=0,32; 95% CI: 0,12; 0,83). Ponadto stwierdzono znamienne mniejsze ryzyko klinicznie istotnego mniejszego krwawienia wśród pacjentów leczonych apiksabanem w dawce 2,5 mg BID w porównaniu z rywaroksabanem (RR=0,29; 95% CI: 0,11; 0,78). Dla pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (Tab. 70).

Tab. 69 Porównanie pośrednie skuteczności apiksabanu z rywaroksabanem - profilaktyka

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)			Porównanie pośrednie, RR (95% CI)	
	apiksaban 2,5 mg vs placebo (N=1669)	apiksaban 5 mg vs placebo (N=1642)	rywaroksaban vs placebo (N=1196)	apiksaban 2,5 mg vs rywaroksaban	apiksaban 5 mg vs rywaroksaban
nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)	0,19 (0,09; 0,40)	1,00 (0,4; 2,53)	1,05 (0,42; 2,63)
objawowa zakrzepica żył głębokich	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)	0,16 (0,06; 0,41)	0,69 (0,19; 2,46)	0,94 (0,28; 3,14)
objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	0,53 (0,22; 1,23)	0,27 (0,09; 0,82)	0,15 (0,03; 0,67)	3,53 (0,63; 19,68)	1,8 (0,28; 11,61)
zgon związany z ŻChZZ	0,28 (0,06; 1,35)*	0,44 (0,11; 1,68)*	0,99 (0,06; 15,74)*	0,28 (0,01; 6,82)	0,44 (0,02; 9,61)

* obliczone jako ryzyko wystąpienia objawowej zatorowości płucnej zakończony zgonem lub zgonu, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny

Tab. 70 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa apiksabanu z rywaroksabanem – profilaktyka (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki porównania pośredniego)

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)			Porównanie pośrednie, RR (95% CI)	
	apiksaban 2,5 mg vs placebo (N=1669)	apiksaban 5 mg vs placebo (N=1642)	ryw aroksaban vs placebo (N=1188)	apiksaban 2,5 mg vs ryw aroksaban	apiksaban 5 mg vs ryw aroksaban
poważne krwawienie	0,49 (0,09; 2,69)	0,25 (0,03; 2,28)	8,88 (0,48; 164,57)	0,06 (0; 1,62)	0,03 (0; 1,1)
poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	1,21 (0,70; 2,11)	1,62 (0,96; 2,74)	5,07 (2,28; 11,31)	0,24 (0,09; 0,63)	0,32 (0,12; 0,83)
klinicznie istotne mniejsze krwawienie	1,30 (0,72; 2,34)	1,82 (1,05; 3,17)	4,51 (2,01; 10,14)	0,29 (0,11; 0,78)	0,4 (0,15; 1,08)
zgon z dowolnej przyczyny	0,49 (0,20; 1,22)	0,29 (0,10; 0,88)	0,49 (0,04; 5,43)	1 (0,08; 13,1)	0,59 (0,04; 8,37)

4.2.6.4 Apiksaban vs VKA (porównanie pośrednie)

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu z antagonistami witaminy K w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera przez wspólny komparator – placebo. Analizę wykonano w oparciu o wyniki następujących badań:

- AMPLIFY-EXT dla apiksabanu w dwóch dawkach (2,5 mg BID oraz 5 mg BID), wyniki porównania bezpośredniego z placebo przedstawiono w rozdziale 4.2.6.1
- Kearon 1999, PADIS PE, WODIT DVT i WODIT PE dla VKA, wyniki porównania bezpośredniego z placebo przedstawiono w aneksie 8.18.3.

4.2.6.4.1 Skuteczność

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ,
- objawowa zakrzepica żył głębokich,
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem,
- zgon związany z ŻChZZ.

Wyniki porównania pośredniego wskazały na istotnie większe ryzyko wystąpienia objawowej zatorowości płucnej niezakończonych zgonem w grupie apiksabanu w dawce 2,5 mg BID w porównaniu z VKA (RR=4,42; 95% CI: 1,04; 18,8). Odnotowano brak istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem w dawce 2,5 mg BID oraz apiksabanem w dawce 5 mg BID w porównaniu z VKA pod względem pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 71.

4.2.6.4.2 Bezpieczeństwo

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- poważne krwawienie,
- zgon z dowolnej przyczyny.

Stwierdzono istotną przewagę apiksabanu 5 mg BID nad placebo po względem mniejszego ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia u leczonych pacjentów (RR=0,08; 95% CI: 0,01; 0,89). Dla pozostałych analiz nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy badanymi interwencjami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 72.

Tab. 71 Porównanie pośrednie skuteczności apiksabanu z VKA – profilaktyka (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki porównania pośredniego)

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)			Porównanie pośrednie, RR (95% CI)	
	apiksaban 2,5 mg vs placebo (N=1669)	apiksaban 5 mg vs placebo (N=1642)	VKA vs placebo	apiksaban 2,5 mg vs VKA	apiksaban 5 mg vs VKA
nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	0,19 (0,11; 0,33)	0,20 (0,11; 0,34)	0,10 (0,04; 0,24) N=800	1,9 (0,67; 5,35)	2,0 (0,72; 5,57)
objawowa zakrzepica żył głębokich	0,11 (0,05; 0,26)	0,15 (0,07; 0,32)	0,10 (0,02; 0,53) N=533	1,1 (0,17; 7,18)	1,5 (0,24; 9,37)
objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	0,53 (0,22; 1,23)	0,27 (0,09; 0,82)	0,12 (0,04; 0,39) N=533	4,42 (1,04; 18,8)	2,25 (0,45; 11,37)
zgon związany z ŻChZZ	0,28 (0,06; 1,35)*	0,44 (0,11; 1,68) *	0,35 (0,01; 8,47) N=800	0,8 (0,02; 27,95)	1,26 (0,04; 39,86)

* obliczone jako ryzyko wystąpienia objawowej zatorowości płucnej zakończonych zgonem lub zgonu, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny

Tab. 72 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa apiksabanu z VKA – profilaktyka (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki porównania pośredniego)

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)			Porównanie pośrednie, RR (95% CI)	
	apiksaban 2,5 mg vs placebo	apiksaban 5 mg vs placebo	VKA vs placebo	apiksaban 2,5 mg vs VKA	apiksaban 5 mg vs VKA
poważne krwawienie	0,49 (0,09; 2,69) N=1669	0,25 (0,03; 2,28) N=1642	3,24 (1,13; 9,24) N=1126	0,15 (0,02; 1,12)	0,08 (0,01; 0,89)
zgon z dowolnej przyczyny	0,49 (0,20; 1,22) N=1669	0,29 (0,10; 0,88) N=1642	0,35 (0,04; 3,30) N=162	1,4 (0,12; 15,78)	0,83 (0,07; 10,13)

4.3 Metaanaliza sieciowa (NMA)

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki dwóch metaanaliz sieciowych dotyczących: (1) leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz (2) profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Metodykę metaanaliz sieciowych przedstawiono w aneksie 8.19.

4.3.1 Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Wyniki metaanalizy sieciowej dot. leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przedstawiono na podstawie publikacji Cohen 2015.⁷

Do analizy włączono 6 badań, w tym:

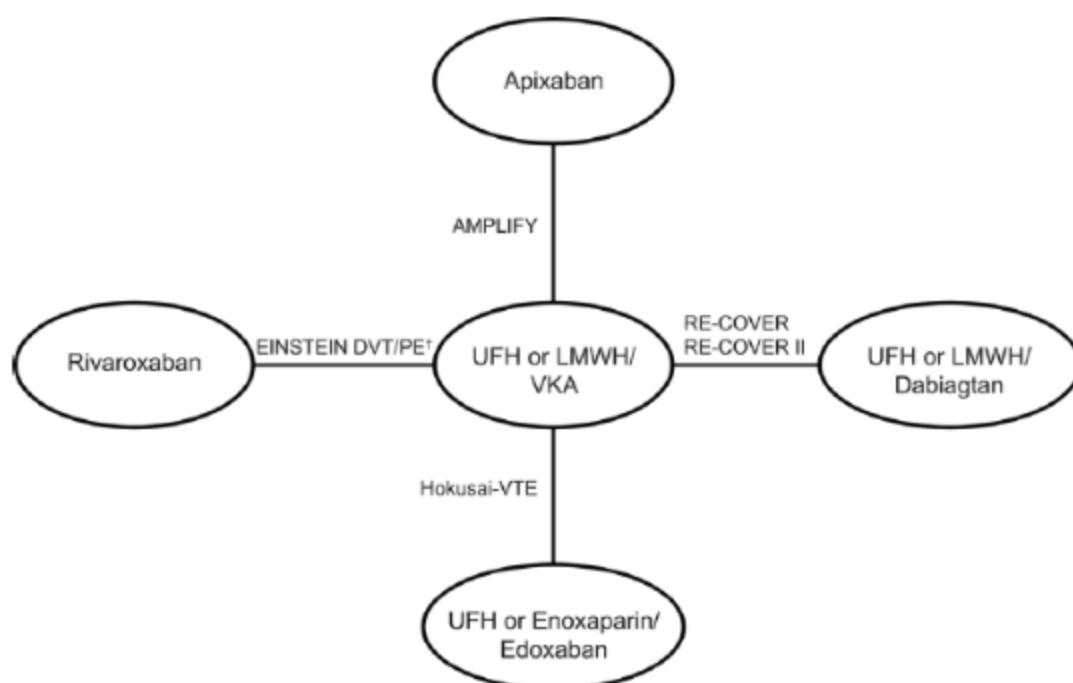
- dla apiksabanu - AMPLIFY,
- dla dabigatranu - RE-COVER i RE-COVER II,
- dla rywaroksabanu - EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE (wyniki zaczerpnięto z publikacji Prins 2013³³ zawierającej łączne wyniki z obu badań, a nie z publikacji pierwotnych),
- dla edoksabanu - Hokusai-VTE⁴³.

Na Ryc. 7 przedstawiono diagram sieci dowodów włączonych do metaanalizy sieciowej dotyczącej leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Wspólnym komparatorem dla analizowanych interwencji była terapia standardowa heparynami drobnocząsteczkowymi i antagonistami witaminy K lub terapia heparyną niefrakcjonowaną. Analizowano następujące punkty końcowe:

- główne punkty końcowe
 - ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ,
 - poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - poważne krwawienie,
 - klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
- dodatkowe punkty końcowe:
 - zatorowość płucna niezakończona zgonem,
 - zakrzepica żył głębokich,
 - zgon związany z ŻChZZ,
 - krwawienie wewnątrzczaszkowe,
 - inne poważne krwawienie (zdefiniowane jako różnica liczby poważnych krwawień i liczby krwawień wewnątrzczaszkowych),
 - inny zgon (zdefiniowany jako różnica liczby zgonów z dowolnej przyczyny, zgonów związanych z ŻChZZ i zgonów z powodu krwawienia),
 - zaprzestanie leczenia.

Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej dotyczące głównych punktów końcowych przedstawiono w formie tabelarycznej w aneksie 8.19.1.8.

Ryc. 7 Diagram sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej



†wyniki zaczerpnięte z publikacji Prins 2013, zawierającej łączne dane dla badań EINSTEIN DVT i EINSTEIN PE

4.3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazały na brak istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem, edoksabanem i UFH lub LMWH/VKA pod względem ryzyka wystąpienia nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zgonu związanego z ŻChZZ.

Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia w grupie apiksabanu w porównaniu z dabigatranem (RR=0,69; 95% CI: 0,51; 0,94), rywaroksabanem (RR=0,47; 95% CrI: 0,36; 0,61), edoksabanem (RR=0,54; 95% CrI: 0,41; 0,69), a także w porównaniu z UFH lub LMWH/VKA (RR=0,44; 95% CrI: 0,35; 0,55).

Wykazano przewagę apiksabanu nad dabigatranem, edoksabanem oraz UFH lub LMWH/VKA pod względem ryzyka poważnego krwawienia (odpowiednio RR=0,40; 95% CrI: 0,19; 0,81; RR=0,36; 95% CrI: 0,18; 0,69 oraz RR=0,30; 95% CrI: 0,16; 0,53). Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem a rywaroksabanem pod względem ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego.

Wyniki metaanalizy wskazały na istotnie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień w grupie apiksabanu w porównaniu z rywa-

roksabanem (RR=0,47; 95% CrI: 0,36; 0,62), edoksabanem (RR=0,59; 95% CrI: 0,45; 0,78) oraz UFH lub LMWH/VKA (RR=0,48; 95% CrI: 0,38; 0,60). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem a dabigatranem pod względem ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień.

Odnotowano, iż ryzyko wystąpienia innych poważnych krwawień zdefiniowanych jako różnica liczby poważnych krwawień i liczby krwawień wewnątrzczaszkowych, było istotnie mniejsze wśród pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z dabigatranem (RR=0,34; 95% CrI: 0,15; 0,74), rywaroksabanem (RR=0,46; 95% CrI: 0,21; 0,97), edoksabanem (RR=0,26; 95% CrI: 0,12; 0,54), a także UFH lub LMWH/VKA (RR=0,27; 95% CrI: 0,14; 0,51).

Dla pozostałych punktów końcowych (zgon z dowolnej przyczyny, ZP niezakończona zgonem, ZŻG, zgon związany z ŻChZZ, inny zgon, krwawienie wewnątrzczaszkowe, zaprzestanie leczenia) nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem, edoksabanem i UFH lub LMWH/VKA pod względem ryzyka ich wystąpienia.

Szczegółowe wyniki metaanalizy sieciowej przedstawiono w Tab. 73 i Tab. 74.

Tab. 73 Wyniki głównej części metaanalizy sieciowej dot. apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej – miara RR (95% CrI), model z efektami stałymi (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie)

Porównanie	ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ	Poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	Poważne krwawienie	Klinicznie istotne mniejsze krwawienie	Zgon z dowolnej przyczyny
apiksaban vs dabigatran	0,76 (0,47; 1,27)	0,69 (0,51; 0,94)	0,40 (0,19; 0,81)	0,80 (0,57; 1,12)	0,79 (0,44; 1,41)
apiksaban vs rywaroksaban	0,93 (0,59; 1,46)	0,47 (0,36; 0,61)	0,55 (0,27; 1,09)	0,47 (0,36; 0,62)	0,82 (0,50; 1,34)
apiksaban vs edoksaban	1,01 (0,63; 1,63)	0,54 (0,41; 0,69)	0,36 (0,18; 0,69)	0,59 (0,45; 0,78)	0,75 (0,47; 1,21)
apiksaban vs UFH lub LMWH/VKA	0,83 (0,59; 1,18)	0,44 (0,35; 0,55)	0,30 (0,16; 0,53)	0,48 (0,38; 0,60)	0,79 (0,52; 1,19)

Tab. 74 Wyniki metaanalizy sieciowej dodatkowych punktów końcowych dot. apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej – miara RR (95% CrI), model z efektami stałymi (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie)

Porównanie	Zatorowość płucna niezakończona zgonem	Zakrzepica żył głębokich	Zgon związany z ŻChZZ	Krwawienie wewnętrzne	Inne poważne krwawienie*	Inny zgon**	Zaprzestanie leczenia
apiksaban vs dabigatran	1,18 (0,51; 2,75)	0,51 (0,25; 1,05)	0,58 (0,09; 3,35)	1,02 (0,11; 9,79)	0,34 (0,15; 0,74)	0,80 (0,41; 1,55)	0,85 (0,71; 1,03)
apiksaban vs rywaroksaban	1,08 (0,53; 2,18)	0,86 (0,41; 1,76)	0,80 (0,26; 2,46)	1,40 (0,21; 8,29)	0,46 (0,21; 0,97)	0,78 (0,44; 1,41)	1,10 (0,92; 1,31)
apiksaban vs edoksaban	1,43 (0,73; 2,80)	0,67 (0,34; 1,29)	0,80 (0,30; 2,06)	1,83 (0,28; 10,70)	0,26 (0,12; 0,54)	0,71 (0,40; 1,27)	0,85 (0,67; 1,07)
apiksaban vs UFH lub LMWH/VKA	1,18 (0,68; 2,06)	0,60 (0,34; 1,05)	0,80 (0,37; 1,71)	0,47 (0,09; 1,85)	0,27 (0,14; 0,51)	0,80 (0,49; 1,32)	0,92 (0,80; 1,04)

*inne poważne krwawienie zdefiniowane jako różnica liczby poważnych krwawień i liczby krwawień wewnętrznych

**inny zgon zdefiniowany jako różnica liczby zgonów z dowolnej przyczyny, zgonów związanych z ŻChZZ i zgonów z powodu krwawienia

4.3.1.2 Wyniki analizy wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono z zastosowaniem danych z łącznej analizy badań RE-COVER i RE-COVER II, zamiast danych z badań pierwotnych. Łączna analiza została przeprowadzona po opublikowaniu wyników z obu badań i była oparta na dalszej ocenie zdarzeń raportowanych po opublikowaniu badania RE-COVER.

Wyniki analizy wrażliwości były zgodne z wynikami analizy podstawowej i zostały przedstawione w Tab. 75.

Tab. 75 Wyniki analizy wrażliwości metaanalizy sieciowej dot. apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej – miara RR (95% CrI), model z efektami stałymi (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie)

Punkt końcowy	Apiksaban vs. dabigatran	Apiksaban vs. ryw aroks aban	Apiksaban vs. edoksaban	Apiksaban vs. UFH lub LMWH/VKA
ŹChZZ i zgon z powodu ŹChZZ	0,76 (0,46; 1,26)	0,92 (0,59; 1,45)	1,01 (0,63; 1,63)	0,83 (0,59; 1,17)
Poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,70 (0,52; 0,95)	0,47 (0,36; 0,61)	0,54 (0,41; 0,69)	0,44 (0,35; 0,55)
Poważne krwawienie	0,42 (0,20; 0,84)	0,55 (0,27; 1,09)	0,35 (0,18; 0,69)	0,30 (0,16; 0,53)
Klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,80 (0,57; 1,12)	0,47 (0,36; 0,62)	0,59 (0,45; 0,78)	0,48 (0,38; 0,60)
Zgon z dowolnej przyczyny	0,79 (0,44; 1,40)	0,82 (0,50; 1,34)	0,75 (0,47; 1,21)	0,79 (0,52; 1,18)
Zatorowość płucna niezakończona zgonem	1,18 (0,50; 2,80)	1,08 (0,53; 2,20)	1,43 (0,73; 2,83)	1,19 (0,68; 2,08)
Zakrzepica żył głębokich	0,51 (0,25; 1,04)	0,86 (0,41; 1,76)	0,67 (0,34; 1,29)	0,61 (0,34; 1,05)
Zgon związany z ŹChZZ	1,28 (0,17; 12,29)	0,80 (0,26; 2,48)	0,80 (0,30; 2,08)	0,80 (0,36; 1,72)
Krwawienie wewnętrzne czaszkowe	1,33 (0,14; 15,45)	1,40 (0,21; 8,35)	1,83 (0,28; 10,70)	0,47 (0,09; 1,87)
Inne poważne krwawienie*	0,36 (0,16; 0,77)	0,46 (0,21; 0,97)	0,26 (0,12; 0,53)	0,27 (0,14; 0,51)
Inny zgon**	0,76 (0,40; 1,47)	0,78 (0,44; 1,41)	0,71 (0,39; 1,25)	0,80 (0,48; 1,31)

*inne poważne krwawienie zdefiniowane jako różnica liczby poważnych krwawień i liczby krwawień wewnętrznych czaszkowych

**inny zgon zdefiniowany jako różnica liczby zgonów z dowolnej przyczyny, zgonów związanych z ŹChZZ i zgonów z powodu krwawienia

4.3.2 Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Metaanalizę sieciową dot. profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej opisano w publikacji Cohen 2016 [REDACTED]

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego autorzy włączyli do metaanalizy sieciowej dotyczącej profilaktyki ŻZG i ZP jedenaście randomizowanych badań klinicznych:

- dla apiksabanu: AMPLIFY-EXT,
- dla dabigatranu: RE-SONATE, RE-MEDY²⁷,
- dla rywaroksabanu: EINSTEIN-EXT,
- dla warfaryny: LAFIT (Kearon 1999), ELATE⁴⁵, WODIT DVT, WODIT PE, PREVENT⁴⁶,
- dla aspiryny: ASPIRE⁴⁷, WARFASA⁴⁸.

Nie odnaleziono badań edoksabanu kwalifikujących się do przeglądu systematycznego.

Ze względu na różnice w punktach końcowych raportowanych w poszczególnych badaniach, liczba badań włączonych do analiz dla poszczególnych punktów końcowych różni się. Zestawienie punktów końcowych raportowanych w poszczególnych badaniach przedstawiono w aneksie 8.19.2.5 w Tab. 123.

W NMA analizowano następujące punkty końcowe:

- główne punkty końcowe
 - ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ
 - poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie
 - poważne krwawienie
 - klinicznie istotne mniejsze krwawienie
 - zgon z dowolnej przyczyny
- dodatkowe punkty końcowe:
 - zatorowość płucna niezakończona zgonem
 - zakrzepica żył głębokich
 - zgon związany z ŻChZZ
 - zawał serca
 - zaprzestanie leczenia.

Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej dotyczące głównych punktów końcowych przedstawiono w formie tabelarycznej w aneksie 8.19.2.8.

4.3.2.1 Wyniki analizy podstawowej

W wyniku metaanalizy sieciowej stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zgonu związanego z ŻChZZ wśród pacjentów leczonych apiksabanem w dawce 2,5 mg BID (RR=0,28; 95% CrI: 0,14; 0,51) oraz dawce 5 mg BID [REDACTED] w porównaniu z aspiryną. [REDACTED]

Analiza ryzyka poważnych krwawień lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień wskazała na przewagę apiksabanu w dawce 2,5 mg BID nad dabigatranem (RR=0,42; 95% CrI: 0,18; 0,97), rywaroksabanem (RR=0,23; 95% CrI: 0,09; 0,59) oraz warfaryną (RR=0,23; 95% CrI: 0,10; 0,55), a także [REDACTED]

Wyniki metaanalizy wskazały na przewagę apiksabanu w obu dawkach nad rywaroksabanem (RR=0,03; 95% CrI: 0,00; 0,65 dla dawki 2,5 mg oraz [REDACTED] oraz warfaryną (RR=0,13; 95% CrI: 0,01; 0,92 dla dawki 2,5 mg oraz [REDACTED]) pod względem ryzyka poważnych krwawień.

Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko klinicznie istotnych mniejszych krwawień wśród pacjentów leczonych apiksabanem 2,5 mg BID w porównaniu z rywaroksabanem (RR=0,28; 95% CrI: 0,10; 0,73) i warfaryną (RR=0,26; 95% CrI: 0,11; 0,64) oraz wśród pacjentów przyjmujących apiksaban 5 mg BID w porównaniu z warfaryną ([REDACTED]

Odnotowano istotnie większe ryzyko zatorowości płucnej niezakończonych zgonem wśród pacjentów przyjmujących apiksaban 2,5 mg BID w porównaniu z dabigatranem (RR=5,30; 95% CrI: 1,01; 46,99) oraz warfaryną (RR=9,24; 95% CrI: 1,51; 95,67). Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem 2,5 mg BID a rywaroksabanem oraz [REDACTED] pod względem tego punktu końcowego.

Odnotowano istotnie mniejsze ryzyko zakrzepicy żył głębokich wśród pacjentów przyjmujących apiksaban 2,5 mg BID oraz 5 mg BID w porównaniu z pacjentami leczonymi aspiryną (odpowiednio RR=0,12; 95% CrI: 0,04; 0,29 oraz [REDACTED]). [REDACTED]

Zaobserwowano znamienne większe prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia w grupie apiksabanu 2,5 mg BID w porównaniu z aspiryną (R=0,66; 95% CrI: 0,48; 0,91). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy apiksabanem 2,5 mg BID a dabigatranem, rywaroksabanem i warfaryną [redacted] pod względem prawdopodobieństwa zaprzestania leczenia.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Szczegółowe wyniki metaanalizy sieciowej przedstawiono w Tab. 76 i Tab. 77.

Tab. 76 Wyniki głównej części metaanalizy sieciowej dot. apiksabanu w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej – miara RR (95% CrI), model z efektami stałymi (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie)

Porównanie	ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ	Powężne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	Powężne krwawienie	Klinicznie istotne mniejsze krwawienie	Zgon z dowolnej przyczyny
apiksaban 2,5 mg BID¹¹					
apiksaban vs dabigatran	1,77 (0,70; 4,68)	0,42 (0,18; 0,97)	0,24 (0,02; 1,82)	0,47 (0,19; 1,12)	2,17 (0,39; 12,56)
apiksaban vs rywaroksaban	1,01 (0,40; 2,71)	0,23 (0,09; 0,59)	0,03 (0,00; 0,65)	0,28 (0,10; 0,73)	1,16 (0,08; 41,59)
apiksaban vs aspiryna	0,28 (0,14; 0,51)	0,82 (0,33; 2,04)	0,34 (0,03; 2,51)	0,71 (0,20; 2,43)	0,55 (0,17; 1,71)
apiksaban vs warfaryna, INR 2,0-3,0	2,37 (0,94; 6,13)	0,23 (0,10; 0,55)	0,13 (0,01; 0,92)	0,26 (0,11; 0,64)	1,93 (0,39; 9,91)
apiksaban 5 mg BID¹²					
apiksaban vs dabigatran	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
apiksaban vs rywaroksaban	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
apiksaban vs aspiryna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
apiksaban vs warfaryna, INR 2,0-3,0	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 77 Wyniki metaanalizy sieciowej dodatkowych punktów końcowych dot. apiksabanu w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej- miara RR (95% CrI), model z efektami stałymi (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie)

Porównanie	Zatorowość płucna niezakończona zgonem	Zakrzepica żył głębokich	Zgon związany z ŻChZZ*	Zawał serca†	Zaprzestanie leczenia
apiksaban 2,5 mg BID¹¹					
apiksaban vs dabigatran	5,30 (1,01; 46,99)	1,92 (0,39; 15,39)	1,16 (0,01; 178)	0,42 (0,01; 25,20)	0,78 (0,57; 1,09)
apiksaban vs rywaroksaban	3,96 (0,75; 32,91)	0,70 (0,19; 2,68)	0,24 (0,01; 12,37)	‡	0,72 (0,51; 1,04)
apiksaban vs aspiryna	-	0,12 (0,04; 0,29)	0,24(0,01; 12,12)	1,54 (0,11; 21,41)	0,66 (0,48; 0,91)
apiksaban vs warfaryna, INR 2,0-3,0	9,24 (1,51; 95,67)	2,73 (0,50; 23,42)	1,13(0,05; 42,95)	6,54 (0,06; 1056)	0,75 (0,54; 1,05)
apiksaban 5 mg BID¹²					
apiksaban vs dabigatran	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
apiksaban vs rywaroksaban	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
apiksaban vs aspiryna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
apiksaban vs warfaryna, INR 2,0-3,0	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

*analizę przeprowadzono z wyłączeniem badań, w których liczba zdarzeń w obu ramionach badania wyniosła 0 (RE-SONATE, WODIT DVT)

† analizę przeprowadzono z wyłączeniem badań, w których liczba zdarzeń w obu ramionach badania wyniosła 0 (EINSTEIN-EXT)

‡w publikacji Cohen 2016 RR=0,61 (95% CrI: 0,07; 3,96).

4.3.2.2 Wyniki analizy wrażliwości

W pierwszej analizie wrażliwości, przeprowadzonej jedynie dla punktu końcowego „ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ”, uwzględniono wyniki z przedłużonych okresów obserwacji – w badaniach WODIT DVT i WODIT PE założony czas leczenia wynosił 9 miesięcy (ujęty w analizie podstawowej), natomiast przedłużony czas obserwacji wynosił 34-38 miesięcy. Badanie WODIT PE nie było uwzględnione w analizie podstawowej, gdyż przedstawiono w nim jedynie wyniki z przedłużonego okresu obserwacji. Wynik analizy wrażliwości dla porównań apiksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem i aspiryną był zgodny z wynikiem analizy podstawowej. Stwierdzono natomiast przewagę apiksabanu nad warfaryną pod względem ryzyka wystąpienia nawrotu ŻChZZ i zgonu związanego z ŻChZZ (Tab. 78).

W drugiej analizie wrażliwości uwzględniono różnice w czasie trwania badań włączonych do NMA. W tym wariancie wyniki modelowane były jako częstości z zastosowaniem uogólnionego podejścia log-liniowego Poissona. Dla większości punktów końcowych wyniki analizy wrażliwości były zgodne z analizą podstawową. Jedynie dla poważnych krwawień wyniki odbiegały od analizy podstawowej – stwierdzono istotną przewagę apiksabanu nad dabigatranem oraz nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a rywaroksabanem pod względem ryzyka poważnych krwawień (Tab. 79).

Tab. 78 Pierwsza analiza wrażliwości dla metaanalizy sieciowej dot. apiksabanu w dawce 2,5 mg BID w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej dla punktu końcowego „ŻChZZ i zgon z powodu ŻChZZ” – miara RR (95% CrI), model z efektami stałymi (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie)

Porównanie	Dane z założonego czasu leczenia	Dane z przedłużonego okresu obserwacji
apiksaban vs dabigatran	1,77 (0,70 ; 4,68)	0,61 (0,28 ; 1,30)
apiksaban vs rywaroksaban	1,01 (0,40 ; 2,71)	1,01 (0,39 ; 2,72)
apiksaban vs aspiryna	0,28 (0,14 ; 0,51)	0,27 (0,14 ; 0,50)
apiksaban vs warfaryna, INR 2,0-3,0	2,37 (0,94 ; 6,13)	0,49 (0,24 ; 0,95)

Tab. 79 Druga analiza wrażliwości z zastosowaniem modelowania Poissona dla metaanalizy sieciowej dot. apiksabanu w dawce 2,5 mg BID w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej- miara HR (95% CrI), model z efektami stałymi (pogrubioną czcionką z oznaczono wyniki istotne statystycznie)

Porównanie	ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ	Poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	Poważne krwawienie	Klinicznie istotne mniejsze krwawienie	Zgon z dowolnej przyczyny
apiksaban vs dabigatran	1,85 (0,72 ; 4,94)	0,40 (0,16 ; 0,94)	0,21 (0,03 ; 0,88)	0,47 (0,19 ; 1,15)	2,39 (0,43 ; 14,20)
apiksaban vs rywaroksaban	0,83 (0,33 ; 2,27)	0,19 (0,06 ; 0,49)	0,18 (0,02 ; 1,05)	0,22 (0,08 ; 0,61)	0,94 (0,06 ; 33,98)
apiksaban vs aspiryna	0,27 (0,14 ; 0,49)	0,81 (0,31 ; 2,09)	0,33 (0,04 ; 1,38)	0,73 (0,19 ; 2,53)	0,54 (0,16 ; 1,67)
apiksaban vs warfaryna, INR 2,0-3,0	2,46 (0,98 ; 6,33)	0,22 (0,08 ; 0,53)	0,09 (0,01 ; 0,36)	0,26 (0,10 ; 0,67)	2,13 (0,44 ; 10,94)

5 OGRANICZENIA ANALIZY

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 8 randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, w tym:

- jedno badanie apiksabanu - AMPLIFY,
- dwa badania dabigatranu - RE-COVER, RE-COVER II,
- dwa badania rywaroksabanu - EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE,
- trzy badania heparyn drobnocząsteczkowych - Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005,

Ponadto do analizy włączono 7 randomizowanych badań klinicznych dotyczących profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, w tym:

- jedno badanie apiksabanu - AMPLIFY-EXT,
- jedno badanie dabigatranu - RE-SONATE,
- jedno badanie rywaroksabanu - EINSTEIN-EXT,
- cztery badania antagonistów witaminy K - WODIT DVT, WODIT PE, PADIS PE i Kearon 1999.

Wszystkie badania zakwalifikowane do analizy klinicznej były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Badania AMPLIFY, AMPLIFY-EXT, RE-COVER, RE-COVER II, RE-SONATE, EINSTEIN-EXT, PADIS PE i Kearon 1999 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego, badania EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, Lopaciuk 1999 i Lopez-Beret 2011, WODIT DVT i WODIT PE charakteryzowały się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego, a badanie Kucher 2005 wysokim ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane.

Głównym ograniczeniem analizy jest niewielka liczba badań (AMPLIFY, AMPLIFY-EXT) dotyczących apiksabanu w leczeniu i profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. W badaniu AMPLIFY skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu porównano z terapią standardową (LMWH/VKA), a w badaniu AMPLIFY-EXT z placebo. Brak badań porównujących bezpośrednio apiksaban z pozostałymi komparatorami zdefiniowanymi w niniejszej analizie wymusił konieczność wykonania porównania pośredniego metodą Buchera. Porównanie pośrednie jest obarczone pewnym ograniczeniem, które wynika z założeń metody, zgodnie z którymi badania włączone do porównania powinny być podobne pod względem metodyki, oceny efektów oraz charakterystyki włączonych populacji.

Badania dotyczące leczenia ZŻG i ZP różniły się pod względem metodyki: badania AMPLIFY, RE-COVER i RE-COVER II były przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, natomiast badania EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005 miały charakter próby otwartej. Badania różniły się nieznacznie pod

względem średniego wieku pacjentów oraz rozkładu populacji pod względem płci, a także pod względem odsetka pacjentów ze zdiagnozowaną zakrzepicą żył głębokich oraz zatorowością płucną. Metaanalizy danych z badań RE-COVER i RE-COVER II dla dabigatranu, EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE dla rywaroksabanu oraz z badań Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005 dla heparyn drobnocząsteczkowych pozwoliły jednak na uzyskanie wyników dla populacji zbliżonych do populacji z badania AMPLIFY.

Badania dotyczące profilaktyki wtórnej ZŻG i ZP również różniły się pod względem metodyki – większość badań przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, jedynie badania WODIT DVT i WODIT PE przeprowadzono metodą próby otwartej. Badania różniły się nieznacznie pod względem średniego wieku pacjentów oraz rozkładu populacji pod względem płci, a także pod względem odsetka pacjentów ze zdiagnozowaną zakrzepicą żył głębokich oraz zatorowością płucną. Ponadto stwierdzono różnice pod względem długości uprzedniej terapii przeciwzakrzepowej, która wynosiła od 3 do 18 miesięcy w zależności od badania:

- 3 miesiące – WODIT DVT, WODIT PE, Kearon 1999,
- 6 miesięcy – PADIS PE,
- 6-12 miesięcy – AMPLIFY-EXT, EINSTEIN-EXT,
- 6-18 miesięcy – RE-SONATE.

Różnice w długości terapii mogły mieć wpływ na wyjściowe ryzyko zdarzeń związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Ograniczeniem analizy jest także niewielka liczebność populacji w badaniach dotyczących heparyn drobnocząsteczkowych (Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005) oraz w badaniach antagonistów witaminy K (WODIT DVT, WODIT PE, PADIS PE i Kearon 1999) w porównaniu z badaniami apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu.

Ograniczeniem przeprowadzonych porównań pośrednich są także różnice w czasie obserwacji w poszczególnych badaniach: w przypadku leczenia ZŻG i ZP czas obserwacji wahał się od 3 do 12 miesięcy, natomiast w badaniach dotyczących profilaktyki wtórnej ZŻG i ZP czas obserwacji wynosił od 6 do 41 miesięcy (wyniki dotyczące pierwszorzędownego punktu końcowego raportowane były po 6-18 miesiącach).

Porównanie pośrednie apiksabanu z LMWH w leczeniu ZŻG i ZP oraz apiksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz VKA w profilaktyce wtórnej ZŻG i ZP dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych nie było możliwe ze względu na brak oceny niektórych punktów końcowych w badaniach, w tym przede wszystkim dotyczących zdarzeń niepożądanych.

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dalteparyny kwalifikujących się do przeglądu systematycznego.

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej w porównaniu z innymi schematami terapeutycznymi stosowanymi i refundowanymi w Polsce w tym wskazaniu tj. dabigatranem, rywaroksabanem, heparynami drobnocząsteczkowymi i antagonistami witaminy K.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu oraz zdefiniowanych komparatorów w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg *Cochrane Handbook*, a także za pomocą skali Jadad.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 8 randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, w tym:

- jedno badanie apiksabanu - AMPLIFY,
- dwa badania dabigatranu - RE-COVER, RE-COVER II,
- dwa badania rywaroksabanu - EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE,
- trzy badania heparyn drobnocząsteczkowych - Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005,

Ponadto do analizy włączono 7 randomizowanych badań klinicznych dotyczących profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, w tym:

- jedno badania apiksabanu - AMPLIFY-EXT,
- jedno badanie dabigatranu - RE-SONATE,
- jedno badania rywaroksabanu - EINSTEIN-EXT,
- cztery badania antagonistów witaminy K - WODIT DVT, WODIT PE, PADIS PE i Kearon 1999.

Wszystkie badania zakwalifikowane do analizy klinicznej były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Badania AMPLIFY, AMPLIFY-EXT, RE-COVER, RE-COVER II, RE-SONATE, EINSTEIN-EXT, PADIS PE i Kearon

1999 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego, badania EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, Lopaciuk 1999 i Lopez-Beret 2011, WODIT DVT i WODIT PE charakteryzowały się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego, a badanie Kucher 2005 wysokim ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* z 2016 roku oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej. W celu analizy skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu wykorzystano porównanie pośrednie metodą Buchera. Zastosowanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (terapię standardową LMWH/VKA w przypadku leczenia ZŻG i ZP oraz placebo w przypadku profilaktyki ZŻG i ZP) wynikało z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio apiksaban ze zdefiniowanymi komparatorami (dabigatranem, rywaroksabanem, LMWH, VKA).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy klinicznej włączono 4 badania wtórne dotyczące leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: Cohen 2015, Mantha 2015, Kang 2014, Castelluci 2014 oraz 4 badania wtórne dotyczące profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: Cohen 2016, Sindet-Pedersen 2015, Sobieraj 2015 i Rollins 2014. Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR. Dwa z odnalezionych badań wtórnych – Cohen 2015 i Cohen 2016 – charakteryzowały się wysoką jakością i uzyskały po 9 punktów w skali AMSTAR. Pozostałe przeglądy systematyczne charakteryzowały się umiarkowaną jakością i uzyskały 5-8 punktów.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W niniejszej analizie klinicznej opisano porównanie bezpośrednie skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu z terapią standardową (LMWH/VKA) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej na podstawie badania AMPLIFY. Ponadto przeprowadzono porównania pośrednie apiksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz monoterapią LMWH przez wspólny komparator, jakim była terapia standardowa. W porównaniu pośrednim dane dla apiksabanu pochodziły z badania AMPLIFY, dla dabigatranu z badań RE-COVER i RE-COVER II, dla rywaroksabanu z badań EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE, a dla monoterapii LMWH z badań Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005.

Podsumowanie najważniejszych wyników z przeprowadzonych analiz przedstawiono w streszczeniu w Tab. 1.

Stwierdzono brak istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a terapią standardową, dabigatranem, rywaroksabanem i monoterapią LMWH pod względem skuteczności leczenia, w tym takich punktów końcowych jak:

- nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z powodu ŻChZZ,
- objawowa zakrzepica żył głębokich,
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem,
- zgon związany z ŻChZZ.

Wykazano natomiast znamienne różnice pomiędzy lekami pod względem bezpieczeństwa terapii.

Stwierdzono, iż ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego „poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie” było o 56% mniejsze wśród pacjentów przyjmujących apiksaban w porównaniu z terapią standardową (RR=0,44; 95% CI: 0,36; 0,55; $p<0,001$). Zaobserwowano także przewagę apiksabanu nad terapią standardową pod względem części składowych złożonego punktu końcowego dot. krwawień (RR=0,31; 95% CI: 0,17; 0,55; $p=0,0001$ dla poważnego krwawienia oraz RR=0,48; 95% CI: 0,38; 0,61; $p<0,0001$ dla klinicznie istotnego mniejszego krwawienia). Ponadto wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego oraz zdarzenia niepożądanego prowadzącego do trwałego zaprzestania leczenia wśród pacjentów przyjmujących apiksaban w porównaniu z terapią LMWH/VKA (odpowiednio RR=0,94; 95% CI: 0,91; 0,97; $p=0,0004$ oraz RR=0,82; 95% CI: 0,67; 1,00; $p=0,0495$). Analiza wykazała brak istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a LMWH/VKA pod względem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W porównaniu pośrednim wykazano przewagę apiksabanu nad dabigatranem pod względem mniejszego ryzyka poważnych lub klinicznie istotnych krwawień (RR=0,70; 95% CI: 0,51; 0,95) oraz poważnych krwawień (RR=0,41; 95% CI: 0,2; 0,84). Stwierdzono także znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia wśród pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z dabigatranem (RR=0,75; 95% CI: 0,56; 0,99). Nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień, zgonu z dowolnej przyczyny, zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Porównanie pośrednie apiksabanu z rywaroksabanem wskazało na przewagę apiksabanu nad komparatorem pod względem mniejszego ryzyka poważnych i klinicznie istotnych mniejszych krwawień (RR=0,47; 95% CI: 0,36; 0,61), a także klinicznie istotnych mniejszych krwawień (RR=0,48; 95% CI: 0,36; 0,63). Zaobserwowano także znamienne mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych pro-

wadzących do trwałego zaprzestania leczenia wśród pacjentów przyjmujących apiksaban w porównaniu z rywaroksabanem (odpowiednio RR=0,93; 95% CI: 0,89; 0,97 oraz RR=0,71; 95% CI: 0,54; 0,94). Nie odnotowano natomiast różnic pomiędzy lekami pod względem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na ograniczoną ilość danych w porównaniu apiksabanu z monoterapią LMWH dotyczącym bezpieczeństwa analizowano jedynie występowanie poważnych krwawień oraz zgonu z dowolnej przyczyny. Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy terapiami pod względem tych punktów końcowych.

6.2.2 Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W niniejszej analizie klinicznej opisano porównanie bezpośrednie skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w dawce 2,5 mg BID oraz 5 mg BID z placebo w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej na podstawie badania AMPLIFY-EXT. Ponadto przeprowadzono porównania pośrednie apiksabanu w obu dawkach z dabigatranem, rywaroksabanem oraz antagonistami witamy K przez wspólny komparator, jakim było placebo. W porównaniu pośrednim dane dla apiksabanu pochodziły z badania AMPLIFY-EXT, dla dabigatranu z badania RE-SONATE, dla rywaroksabanu z badania EINSTEIN-EXT, a dla VKA z badań WODIT DVT, WODIT PE, PADIS PE i Kearon 1999.

Podsumowanie najważniejszych wyników z przeprowadzonych porównań przedstawiono w streszczeniu w Tab. 2.

Analiza danych wykazała przewagę apiksabanu w obu dawkach nad placebo pod względem mniejszego ryzyka nawrotu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgonu z powodu ŻChZZ (RR=0,19; 95% CI: 0,11; 0,33; $p<0,0001$ dla dawki 2,5 mg oraz RR=0,20; 95% CI: 0,11; 0,34; $p<0,0001$ dla dawki 5 mg) oraz pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia objawowej zakrzepicy żył głębokich (odpowiednio RR=0,11; 95% CI: 0,05; 0,26; $p<0,0001$ oraz RR=0,15; 95% CI: 0,07; 0,32; $p<0,0001$). Stwierdzono także istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia objawowej zatorowości płucnej niezakończoną zgonem wśród pacjentów leczonych apiksabanem 5 mg BID w porównaniu z placebo (RR=0,27; 95% CI: 0,09; 0,82; $p=0,0202$). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy apiksabanem w obu dawkach a placebo pod względem ryzyka zgonu związanego z ŻChZZ.

W wyniku przeprowadzonych porównań pośrednich stwierdzono brak znamienych różnic pomiędzy leczeniem apiksabanem w dawkach 2,5 mg BID i 5 mg BID a dabigatranem, rywaroksabanem i VKA pod względem ryzyka wystąpienia punktów końcowych dotyczących skuteczności (nawrót objawowej żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z powodu ŻChZZ, objawowa zakrzepica żył głębokich, objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem oraz zgon związany z ŻChZZ).

Wyniki analizy dotyczące bezpieczeństwa wskazały na brak znamienych różnic pomiędzy apiksabanem w obu dawkach a placebo pod względem ryzyka wystąpienia poważnych i klinicznie istotnych mniejszych krwawień oraz części składowych tego złożonego

punktu końcowego. Odnotowano natomiast istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia u pacjentów leczonych apiksabanem w obu dawkach w porównaniu z placebo – dla dawki 2,5 mg odpowiednio $RR=0,70$ (95% CI: 0,56; 0,87; $p=0,0015$) i $RR=0,49$ (95% CI: 0,37; 0,65; $p<0,0001$), natomiast dla dawki 5 mg $RR=0,69$ (95% CI: 0,55; 0,86; $p=0,0012$) oraz $RR=0,46$ (95% CI: 0,35; 0,62; $p<0,0001$). Stwierdzono także przewagę apiksabanu 5 mg BID nad placebo pod względem mniejszego ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny ($RR=0,29$; 95% CI: 0,10; 0,88; $p=0,0290$) oraz ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego ($RR=0,91$; 95% CI: 0,85; 0,97; $p=0,004$).

Porównanie pośrednie apiksabanu z dabigatranem wskazało na przewagę apiksabanu w dawce 2,5 mg BID nad komparatorem pod względem ryzyka wystąpienia poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień ($RR=0,42$; 95% CI: 0,18; 0,98), natomiast dla porównania z wyższą dawką apiksabanu nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami pod względem tego punktu końcowego. Stwierdzono brak znamienych różnic pomiędzy apiksabanem w obu dawkach a dabigatranem w ryzyku wystąpienia poważnych krwawień, klinicznie istotnych mniejszych krwawień, co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia.

Analiza danych wskazała na istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień u pacjentów leczonych apiksabanem w obu dawkach w porównaniu z rywaroksabanem ($RR=0,24$; 95% CI: 0,09; 0,63 dla niższej dawki apiksabanu oraz $RR=0,32$; 95% CI: 0,12; 0,83 dla wyższej dawki apiksabanu). Stwierdzono także przewagę apiksabanu 2,5 mg BID nad rywaroksabanem pod względem ryzyka klinicznie istotnych mniejszych krwawień ($RR=0,29$; 95% CI: 0,11; 0,78). Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy terapiami pod względem ryzyka poważnych krwawień, i zgonu z dowolnej przyczyny. Ze względu na brak danych dla rywaroksabanu nie przeprowadzono analizy występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia.

W porównaniu pośrednim apiksabanu z VKA dotyczącym bezpieczeństwa, ze względu na brak danych, analizowano jedynie występowanie poważnych krwawień oraz zgonu z dowolnej przyczyny. Stwierdzono przewagę apiksabanu 5 mg BID nad VKA pod względem ryzyka poważnych krwawień ($RR=0,08$; 95% CI: 0,01; 0,89). W przypadku analizy poważnych krwawień dla dawki apiksabanu 2,5 mg BID oraz analizy zgonu z dowolnej przyczyny dla obu dawek w porównaniu z VKA, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami.

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Metaanalizy sieciowe

6.3.1.1 Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W metaanalizie sieciowej dotyczącej leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono porównanie pośrednie apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu i edoksabanu przez wspólny komparator – terapię standardową. Analizowano następujące punkty końcowe:

- główne punkty końcowe
 - ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ
 - poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie
 - poważne krwawienie
 - klinicznie istotne mniejsze krwawienie
 - zgon z dowolnej przyczyny
- dodatkowe punkty końcowe:
 - zatorowość płucna niezakończona zgonem
 - zakrzepica żył głębokich
 - zgon związany z ŻChZZ
 - krwawienie wewnątrzczaszkowe
 - inne poważne krwawienie (zdefiniowane jako różnica liczby poważnych krwawień i liczby krwawień wewnątrzczaszkowych)
 - inny zgon (zdefiniowany jako różnica liczby zgonów z dowolnej przyczyny, zgonów związanych z ŻChZZ i zgonów z powodu krwawienia)
 - zaprzestanie leczenia.

Metaanaliza sieciowa wskazała na brak istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i edoksabanem pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności.

Odnotowano natomiast istotną przewagę apiksabanu nad wszystkimi komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia poważnych krwawień lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień. Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych krwawień wśród pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z terapią standardową, dabigatranem i edoksabanem, a także mniejsze ryzyko klinicznie istotnych mniejszych krwawień w grupie apiksabanu w porównaniu z terapią standardową, rywaroksabanem i dabigatranem.

Dla punktów końcowych: zgon z dowolnej przyczyny, ZP niezakończona zgonem, ZŻG, zgon związany z ŻChZZ, inny zgon, krwawienie wewnątrzczaszkowe oraz zaprzestanie leczenia nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a dabigatranem, ry-

waroksabanem, edoksabanem i terapią standardową pod względem ryzyka ich wystąpienia.

Wyniki metaanalizy sieciowej były zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej w porównaniach pośrednich przeprowadzonych metodą Buchera.

6.3.1.2 Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W metaanalizie sieciowej dotyczącej profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono porównanie pośrednie apiksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem, warfaryną (docelowy INR 2,0-3,0) i aspiryną przez wspólny komparator – placebo. Analizowano następujące punkty końcowe:

- główne punkty końcowe
 - ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ
 - poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie
 - poważne krwawienie
 - klinicznie istotne mniejsze krwawienie
 - zgon z dowolnej przyczyny
- dodatkowe punkty końcowe:
 - zatorowość płucna niezakończona zgonem
 - zakrzepica żył głębokich
 - zgon związany z ŻChZZ
 - zawał serca
 - zaprzestanie leczenia.

Metaanaliza sieciowa wskazała na brak znamiennej różnicy pomiędzy apiksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i warfaryną pod względem nawrotu żylnych chorób zakrzepowo - zatorowej i zgonu związanego z ŻChZZ.

Analiza ryzyka poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień wskazała na przewagę apiksabanu w dawce 2,5 mg BID nad dabigatranem, rywaroksabanem oraz warfaryną, a

[REDACTED]

Odnotowano istotnie mniejsze ryzyko klinicznie istotnych mniejszych krwawień wśród pacjentów leczonych apiksabanem 2,5 mg BID w porównaniu z rywaroksabanem i warfaryną oraz

[REDACTED] W przypadku pozostałych porównań (apiksaban 2,5 mg BID vs dabigatran; [REDACTED]) nie stwierdzono istotnych różnic pod względem ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień.

Odnotowano istotnie większe ryzyko zatorowości płucnej niezakończonych zgonem wśród pacjentów przyjmujących apiksaban 2,5 mg BID w porównaniu z dabigatranem oraz warfaryną. Nie wykazano natomiast istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem 2,5 mg BID a rywaroksabanem oraz [REDACTED]

Wyniki metaanalizy sieciowej różniły się od wyników porównań pośrednich metodą Buchera. Przyczyną rozbieżności jest różny zestaw badań włączony do obu analiz oraz włączenie dodatkowych komparatorów do NMA (aspiryna, niskie dawki warfaryny). Różnice widoczne są przede wszystkim w punktach końcowych:

- poważne krwawienie - w NMA uzyskano istotną statystycznie przewagę apiksabanu 2,5 mg nad rywaroksabanem i nad VKA oraz [REDACTED] natomiast w porównaniu metodą Buchera wyniki nie były istotne statystycznie,
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem - w NMA stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie apiksabanu 2,5 mg w porównaniu z dabigatranem i VKA, natomiast w porównaniu metodą Buchera wyniki nie były istotne statystycznie.

6.3.2 Inne przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy klinicznej włączono 4 badania wtórne dotyczące leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: Cohen 2015, Mantha 2015, Kang 2014, Castelluci 2014 oraz 5 badań wtórnych dotyczących profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: Cohen 2016, Sindet-Pedersen 2015, Sobieraj 2015, Rollins 2014 i Alotaibi 2014.

Badania Cohen 2015 i Cohen 2016 opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metaanalizy sieciowej (4.3).

We wszystkich odnalezionych przeglądach systematycznych porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

W przeglądach systematycznych dotyczących leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej wykazano podobną skuteczność apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu i edoksabanu pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ oraz zgonu. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa, a w tym poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia wskazały na przewagę apiksabanu nad pozostałymi terapiami. W badaniach wtórnych dotyczących profilaktyki wtórnej ZŻG i ZP analizowano skuteczność i bezpie-

czeństwo m.in apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu, VKA i aspiryny. Wyniki analiz wskazują, iż apiksaban, rywaroksaban i dabigatran to skuteczne leki w prewencji nawrotowej ŻChZZ. Odnotowano jednak różnice pomiędzy tymi terapiami pod względem ryzyka krwawienia, a najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa stwierdzono w przypadku apiksabanu w porównaniu zarówno z dabigatranem i rywaroksabanem, jak i aspiryną i warfaryną.

6.4 Informacje na temat bezpieczeństwa apiksabanu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono dokument z 5 września 2013 r. dotyczący stosowania nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych Eliquis® (apiksaban), Pradaxa® (dabigatran) i Xarelto® (rywaroksaban) oraz ryzyka ciężkich krwawień, w tym krwawień powodujących zgon. Zgodnie z odnalezionym dokumentem, lekarze przepisujący wymienione leki powinni rozważyć ryzyko krwawienia u każdego pacjenta uwzględniając dawkowanie, przeciwwskazania oraz ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. Należy zwracać uwagę na stosunek korzyści i ryzyka u pacjentów z nieprawidłowościami, stanami chorobowymi lub poddawanych zabiegom i/lub leczeniu (lekami takimi jak NLPZ, przeciwplatekowymi), zwiększającymi ryzyko wystąpienia ciężkiego krwawienia. W czasie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawień, zwłaszcza u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka krwawienia. Niewydolność nerek może być przeciwwskazaniem do stosowania lub powodem rozważenia niestosowania tych leków lub zmniejszenia ich dawki. Nie ma obecnie specyficznego antidotum dla produktów Eliquis®, Pradaxa® lub Xarelto®. Informacje o każdym produkcie zawierają porady dotyczące leczenia w przypadku powikłań krwotocznych.³⁴ Zgodnie z informacjami ze strony EMA, w 2015 roku zarejestrowano specyficzne antidotum dla dabigatranu – idaricuzumab.³⁵ W 2015 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego andeksanetu alfa – specyficznego leku odwracającego działanie inhibitorów czynnika Xa (apiksabanu i rywaroksabanu). Wyniki badania wskazują, iż andeksanet alfa jest specyficznym, szybko działającym antidotum dla inhibitorów czynnika Xa, a jego stosowanie nie wiąże się z ryzykiem powikłań zakrzepowych.³⁶ Aktualnie trwa badania andeksanetu alfa wśród pacjentów leczonych inhibitorami czynnika Xa, u których stwierdzono poważne krwawienie.³⁷

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informacje, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących apiksaban w profilaktyce wtórnej ŻChZZ (1-10/100 pacjentów) należą anemia, krwawienie, krwiak, stłuczenie oraz nudności. W przypadku pacjentów, u których apiksaban jest podawany w profilaktyce udarów lub zatorowości systemowej najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi

mi są krwawienie z nosa, stłuczenia, krwiomocz, krwiak, krwawienia, szczególnie z przewodzie pokarmowego, oczu, odbytu i dziąseł. W leczeniu i profilaktyce wtórnej ZŻG i ZP najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi są krwawienia, krwiak, stłuczenia, krwawienie z nosa, krwawienie z przewodzie pokarmowego, oczu, odbytu i dziąseł, krwiomocz.

EMA podaje, iż produktu Eliquis® nie należy stosować u osób z aktywnym krwawieniem, z chorobami wątroby, które prowadzą do problemów z krzepnięciem krwi i zwiększonego ryzyka krwawienia. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z podwyższonym ryzykiem ciężkich krwawień lub u pacjentów stosujących inne leki przeciwzakrzepowe (z wyjątkiem wyjątkowych okoliczności).³⁸

Na stronie internetowej FDA/MedWatch odnaleziono informacje o zmianach w ulotce leku Eliquis® dotyczących bezpieczeństwa ze stycznia i sierpnia 2014, czerwca i września 2015 oraz lipca 2016 roku.³⁹

W styczniu 2014 do ulotki dodano sekcję o zastosowaniu apiksabanu w specyficznej populacji – u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie.

W sierpniu 2014 do ulotki dodano ostrzeżenie, iż przedwczesne zakończenie leczenia produktem Eliquis® zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowych. Jeżeli leczenie zostanie przerwane z innego powodu niż krwawienie lub zakończenie zaplanowanego kursu leczenia, należy rozważyć rozpoczęcie podawania innego leku przeciwzakrzepowego. W badaniach klinicznych dotyczących migotania przedsionków zaobserwowano wzrost częstości występowania udaru u pacjentów w czasie zmiany terapii produktem Eliquis® na terapię warfaryną.

W czerwcu 2015 uzupełniono informacje dotyczące stosowania apiksabanu w populacji z zaburzeniami czynności nerek oraz zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się dostosowywania dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie, z wyjątkiem pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy spełniają kryteria do zmiany dawki leku. W badaniach klinicznych produktu Eliquis® nie analizowano populacji ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych/nie poddawanych hemodializie, w związku z czym zalecenia dotyczące dawkowania oparte są o dane uzyskane dla pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie. Dostosowywanie dawki leku nie jest wymagane u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Childa-Pugha). Ze względu na brak danych dotyczących pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B wg Childa-Pugha), u których mogą wystąpić wrodzone zaburzenia krzepnięcia, nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania. Stosowanie apiksabanu nie jest zalecane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasy C wg Childa-Pugha).

We wrześniu 2015 roku wprowadzono modyfikacje dotyczące krwawienia do tabeli ze zdarzeniami niepożądanymi.

W lipcu 2016 r. do ulotki dodano informację o postępowaniu przy odwróceniu efektu przeciwzakrzepowego apiksabanu. Podano, iż nie ma obecnie specyficznego antidotum dla produktu Eliquis® i brak jest zdefiniowanego sposobu na zatrzymanie krwawień u pacjentów stosujących lek. Efekt działania apiksabanu może utrzymywać się do 24 godzin po otrzymaniu ostatniej dawki leku (zgodnie z właściwościami farmakodynamicznymi). Można rozważyć zastosowanie leków o działaniu prozakrzepowym takich jak PCC (koncentrat czynników krzepnięcia zespołów protrombiny), aPCC (koncentrat aktywowanych czynników krzepnięcia zespołów protrombiny), czy rekombinowany czynnik VIIa. Węgiel aktywowany zmniejsza wchłanianie apiksabanu, obniżając jego stężenie w osoczu.

Ponadto wprowadzono zmiany do sekcji dotyczącej zastosowania apiksabanu w specyficznych populacjach. W celu redukcji ryzyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i przynajmniej dwiema z następujących cech: wiek ≥ 80 lat, waga ≥ 60 kg i poziom kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl, rekomendowana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg BID. Brak jest danych dotyczących dawkowania apiksabanu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie.

7 WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż **terapię stosowane w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej** charakteryzują się zbliżoną skutecznością pod względem redukcji ryzyka nawrotów $\dot{Z}ChZZ$ i zgonów związanych z $\dot{Z}ChZZ$. Stwierdzono natomiast różnice pomiędzy terapiami pod względem profilu bezpieczeństwa. Wykazano, iż **apiksaban** charakteryzuje się mniejszym ryzykiem poważnych krwawień lub klinicznie istotnych krwawień w porównaniu z terapią standardową (LMWH/VKA), dabigatranem, rywaroksabanem oraz VKA.

W związku z powyższym, **apiksaban** jako opcja terapeutyczna w leczeniu i profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej charakteryzuje się zbliżoną skutecznością oraz bardziej korzystnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do innych terapii refundowanych w Polsce w omawianym wskazaniu.

8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących apixabanu oraz komparatorów w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 3.08.2016

1.	apixaban [Supplementary Concept]	751
2.	apixaban [tw]	1702
3.	eliquis [tw]	39
4.	bms562247 [tw]	0
5.	((#1 OR #2 OR #3 OR #4))	1704
6.	"Dabigatran"[Mesh]	1728
7.	dabigatran [tw]	3185
8.	pradaxa [tw]	111
9.	BIBR1048 [tw]	0
10.	"Rivaroxaban"[Mesh]	1397
11.	rivaroxaban [tw]	2729
12.	xarelto [tw]	97
13.	BAY597939 [tw]	0
14.	"Dalteparin"[Mesh]	812
15.	dalteparin [tw]	1182
16.	fragmin [tw]	363
17.	fragmine [tw]	5
18.	Kabi2165 [tw]	0
19.	tedelparin [tw]	6
20.	"Enoxaparin"[Mesh]	2846
21.	enoxaparin [tw]	4324
22.	enoxaparine [tw]	101
23.	PK10169 [tw]	4
24.	EMT967 [tw]	0
25.	Lovenox [tw]	114
26.	Clexane [tw]	105
27.	EMT966 [tw]	0
28.	"Nadroparin"[Mesh]	445
29.	nadroparin [tw]	617
30.	nadroparine [tw]	47
31.	Fraxiparin [tw]	105
32.	Fraxiparine [tw]	129
33.	CY216 [tw]	19
34.	LMF CY216 [tw]	0
35.	"Warfarin"[Mesh]	16201
36.	warfarin [tw]	24564

37.	Coumadine [tw]	17
38.	Coumadin [tw]	976
39.	Warfant [tw]	0
40.	Marevan [tw]	15
41.	Aldocumar [tw]	2
42.	Tedicumar [tw]	0
43.	"Acenocoumarol" [Mesh]	1193
44.	acenocoumarol [tw]	1492
45.	Nicoumalone [tw]	34
46.	Acenocoumarin [tw]	57
47.	Sinthrome [tw]	1
48.	Synthrom [tw]	0
49.	Syncoumar [tw]	8
50.	Syncumar [tw]	38
51.	Sinkumar [tw]	2
52.	Sintrom [tw]	125
53.	(#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 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52)	33793
54.	(#5 OR #53)	34008
55.	"Venous Thrombosis" [Mesh]	48495
56.	"deep vein thrombosis" [tw]	13117
57.	"deep vein thromboses" [tw]	332
58.	DVT [tw]	7973
59.	"Venous Thrombosis" [tw]	36100
60.	"Venous Thromboses" [tw]	1106
61.	Phlebothrombosis [tw]	512
62.	Phlebothromboses [tw]	41
63.	"deep venous thrombosis" [tw]	9442
64.	"deep venous thromboses" [tw]	315
65.	"VeinThrombosis" [tw]	1
66.	"Vein Thromboses" [tw]	545
67.	"Pulmonary Embolism" [Mesh]	34003
68.	"pulmonary embolism" [tw]	44030
69.	"Pulmonary Thromboembolism" [tw]	2917
70.	"Venous Thromboembolism" [Mesh]	6382
71.	(#55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70)	100412
72.	(#53 AND #71)	6699
73.	randomized controlled trial [pt]	416665
74.	controlled clinical trial [pt]	502428
75.	randomized [tiab]	383700
76.	placebo [tiab]	177423
77.	clinical trials as topic [mesh: noexp]	176290
78.	randomly [tiab]	256631

79.	trial [ti]	154836
80.	(#73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79)	1043003
81.	((animals [mh] NOT humans [mh]))	4238406
82.	(#80 NOT #81)	961515
83.	(#72 AND #82)	1424

8.2 Aktualizacja strategii wyszukiwania publikacji dotyczących apixabanu oraz komparatorów w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 12.12.2016

1.	apixaban [Supplementary Concept]	801
2.	apixaban [tw]	1854
3.	eliquis [tw]	35
4.	bms562247 [tw]	0
5.	((#1 OR #2 OR #3 OR #4))	1856
6.	"Dabigatran"[Mesh]	1817
7.	dabigatran [tw]	3405
8.	pradaxa [tw]	108
9.	BIBR1048 [tw]	0
10.	"Rivaroxaban"[Mesh]	1475
11.	rivaroxaban [tw]	2988
12.	xarelto [tw]	98
13.	BAY597939 [tw]	0
14.	"Dalteparin"[Mesh]	815
15.	dalteparin [tw]	1193
16.	fragmin [tw]	363
17.	fragmine [tw]	5
18.	Kabi2165 [tw]	0
19.	tedelparin [tw]	6
20.	"Enoxaparin"[Mesh]	2880
21.	enoxaparin [tw]	4414
22.	enoxaparine [tw]	105
23.	PK10169 [tw]	4
24.	EMT967 [tw]	0
25.	Lovenox [tw]	118
26.	Clexane [tw]	105
27.	EMT966 [tw]	0
28.	"Nadroparin"[Mesh]	447
29.	nadroparin [tw]	623
30.	nadroparine [tw]	47
31.	Fraxiparin [tw]	105
32.	Fraxiparine [tw]	129

33.	CY216 [tw]	19
34.	LMF CY216 [tw]	0
35.	"Warfarin"[Mesh]	16418
36.	warfarin [tw]	25142
37.	Coumadine [tw]	17
38.	Coumadin [tw]	982
39.	Warfant [tw]	0
40.	Marevan [tw]	15
41.	Aldocumar [tw]	2
42.	Tedicumar [tw]	0
43.	"Acenocoumarol"[Mesh]	1209
44.	acenocoumarol [tw]	1509
45.	Nicoumalone [tw]	34
46.	Acenocoumarin [tw]	57
47.	Sinthrome [tw]	1
48.	Synthrom [tw]	0
49.	Syncoumar [tw]	8
50.	Syncumar [tw]	38
51.	Sinkumar [tw]	2
52.	Sintrom [tw]	124
53.	(#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 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52)	34664
54.	(#5 OR #53)	34897
55.	"Venous Thrombosis"[Mesh]	48850
56.	"deep vein thrombosis" [tw]	13481
57.	"deep vein thromboses" [tw]	335
58.	DVT [tw]	8186
59.	"Venous Thrombosis" [tw]	36643
60.	"Venous Thromboses" [tw]	1120
61.	Phlebothrombosis [tw]	512
62.	Phlebothromboses [tw]	42
63.	"deep venous thrombosis" [tw]	9590
64.	"deep venous thromboses" [tw]	321
65.	"VeinThrombosis" [tw]	1
66.	"Vein Thromboses" [tw]	548
67.	"Pulmonary Embolism"[Mesh]	34274
68.	"pulmonary embolism" [tw]	44708
69.	"Pulmonary Thromboembolism" [tw]	2973
70.	"Venous Thromboembolism"[Mesh]	6629
71.	(#55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70)	101904
72.	(#53 AND #71)	6884
73.	randomized controlled trial [pt]	422725
74.	controlled clinical trial [pt]	508781

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

75.	randomized [tiab]	395062
76.	placebo [tiab]	180643
77.	clinical trials as topic [mesh:noexp]	177498
78.	randomly [tiab]	263022
79.	trial [ti]	159897
80.	(#73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79)	1064277
81.	((animals [mh] NOT humans [mh]))	4271569
82.	(#80 NOT #81)	981349
83.	(#72 AND #82)	1462
84.	#83 Filters: Publication date from 2016/06/01	37

8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących apixabanu oraz komparatorów w bazie EMBASE na dzień 3.08.2016

1.	'apixaban'/exp OR 'apixaban'	5335
2.	eliquis	353
3.	bms562247	0
4.	'dabigatran'/exp OR 'dabigatran'	9148
5.	pradaxa	850
6.	BIBR1048	1
7.	'rivaroxaban'/exp OR 'rivaroxaban'	8345
8.	xarelto	738
9.	BAY597939	0
10.	'dalteparin'/exp OR 'dalteparin'	6833
11.	fragmin	1917
12.	fragmine	77
13.	FR860	0
14.	Kabi2165	0
15.	te delparin	46
16.	'enoxaparin'/exp OR 'enoxaparin'	19425
17.	enoxaparine	251
18.	PK10169	5
19.	EMT967	0
20.	Lovenox	1603
21.	Clexane	1345
22.	EMT966	0
23.	'nadroparin'/exp OR 'nadroparin'	4202
24.	nadroparine	80
25.	Fraxiparin	654
26.	Fraxiparine	721
27.	CY216	20
28.	'warfarin'/exp OR 'warfarin'	77330
29.	Coumadine	119
30.	Coumadin	4351

31.	Warfant	2
32.	Marevan	218
33.	Aldocumar	12
34.	Tedicumar	2
35.	'acenocoumarol'/exp OR 'acenocoumarol'	5397
36.	Nicoumalone	45
37.	Acenocoumarin	64
38.	Sinthrome	20
39.	Synthrom	0
40.	Syncoumar	14
41.	Syncumar	73
42.	Sinkumar	2
43.	Sintrom	989
44.	#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 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	103826
45.	'deep vein thrombosis'/exp OR 'deep vein thrombosis'	51576
46.	'venous thrombosis'	32422
47.	'venous thromboses'	1401
48.	'phlebothrombosis'	669
49.	'phlebothromboses'	58
50.	'deep venous thrombosis'	13232
51.	'deep venous thromboses'	386
52.	'vein thromboses'	775
53.	'deep venous thrombosis'/exp OR 'deep venous thrombosis'	49426
54.	'pulmonary embolism'/exp OR 'pulmonary embolism'	79895
55.	'pulmonary thromboembolism'/exp OR 'pulmonary thromboembolism'	74665
56.	'venous thromboembolism'/exp OR 'venous thromboembolism'	120059
57.	#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 or #56	144113
58.	#44 AND #57 AND [humans]/lim AND [embase]/lim	22028
59.	#58 AND [randomized controlled trial]/lim	1116

8.4 Aktualizacja strategii wyszukiwania publikacji dotyczących apixabanu oraz komparatorów w bazie EMBASE na dzień 12.12.2016

1.	'apixaban'/exp OR 'apixaban'	5834
2.	eliquis	370
3.	bms562247	0
4.	'dabigatran'/exp OR 'dabigatran'	9751
5.	pradaxa	883
6.	BIBR1048	1

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

7.	'rivaroxaban'/exp OR 'rivaroxaban'	9054
8.	xarelto	778
9.	BAY597939	0
10.	'dalteparin'/exp OR 'dalteparin'	6925
11.	fragmin	1924
12.	fragmine	78
13.	FR860	0
14.	Kabi2165	0
15.	te delparin	46
16.	'enoxaparin'/exp OR 'enoxaparin'	19959
17.	enoxaparine	259
18.	PK10169	5
19.	EMT967	0
20.	Lovenox	1624
21.	Clexane	1365
22.	EMT966	0
23.	'nadroparin'/exp OR 'nadroparin'	4248
24.	nadroparine	82
25.	Fraxiparin	655
26.	Fraxiparine	729
27.	CY216	20
28.	'warfarin'/exp OR 'warfarin'	79232
29.	Coumadine	122
30.	Coumadin	4404
31.	Warfant	3
32.	Marevan	220
33.	Aldocumar	12
34.	Tedicumar	2
35.	'acenocoumarol'/exp OR 'acenocoumarol'	5495
36.	Nicoumalone	46
37.	Acenocoumarin	64
38.	Sinthrome	20
39.	Synthrom	0
40.	Syncoumar	14
41.	Syncumar	73
42.	Sinkumar	2
43.	Sintrom	990
44.	#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 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	106720
45.	'deep vein thrombosis'/exp OR 'deep vein thrombosis'	53114
46.	'venous thrombosis'	33089
47.	'venous thromboses'	1425

48.	'phlebothrombosis'	670
49.	'phlebothromboses'	58
50.	'deep venous thrombosis'	13520
51.	'deep venous thromboses'	394
52.	'vein thromboses'	789
53.	'deep venous thrombosis'/exp OR 'deep venous thrombosis'	50809
54.	pulmonary embolism'/exp OR 'pulmonary embolism'	82067
55.	'pulmonary thromboembolism'/exp OR 'pulmonary thromboembolism'	76717
56.	venous thromboembolism'/exp OR 'venous thromboembolism'	123679
57.	#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 or #56	147984
58.	#44 AND #57 AND [humans]/lim AND [embase]/lim	22812
59.	#58 AND [randomized controlled trial]/lim AND [1-6-2016]/sd	74

8.5 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących apixabanu oraz komparatorów w bazie Cochrane na dzień 3.08.2016

1.	apixaban:ti,ab,kw	279
2.	eliquis:ti,ab,kw	1
3.	bms562247:ti,ab,kw	0
4.	#1 or #2 or #3	279
5.	MeSH descriptor: [Dabigatran] explode all trees	90
6.	dabigatran:ti,ab,kw	392
7.	pradaxa:ti,ab,kw	8
8.	BIBR1048:ti,ab,kw	0
9.	MeSH descriptor: [Rivaroxaban] explode all trees	133
10.	rivaroxaban:ti,ab,kw	492
11.	xarelto:ti,ab,kw	7
12.	BAY597939:ti,ab,kw	0
13.	MeSH descriptor: [Dalteparin] explode all trees	231
14.	dalteparin:ti,ab,kw	471
15.	fragmin:ti,ab,kw	180
16.	fragmine:ti,ab,kw	3
17.	FR860:ti,ab,kw	0
18.	Kabi2165:ti,ab,kw	0
19.	tedelparin:ti,ab,kw	3
20.	MeSH descriptor: [Enoxaparin] explode all trees	668
21.	enoxaparin:ti,ab,kw	1463
22.	enoxaparine:ti,ab,kw	29
23.	PK10169:ti,ab,kw	1
24.	EMT967:ti,ab,kw	0
25.	Lovenox:ti,ab,kw	18
26.	Clexane:ti,ab,kw	21
27.	EMT966:ti,ab,kw	0

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

28.	MeSH descriptor: [Nadroparin] explode all trees	101
29.	nadroparin:ti,ab,kw	245
30.	nadroparine:ti,ab,kw	12
31.	Fraxiparin:ti,ab,kw	24
32.	Fraxiparine:ti,ab,kw	65
33.	CY216:ti,ab,kw	13
34.	LMF CY216:ti,ab,kw	0
35.	MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees	1355
36.	warfarin:ti,ab,kw	2926
37.	Coumadine:ti,ab,kw	3
38.	Coumadin:ti,ab,kw	90
39.	Warfant:ti,ab,kw	0
40.	Marevan:ti,ab,kw	4
41.	Aldocumar:ti,ab,kw	0
42.	Tedicumar:ti,ab,kw	0
43.	MeSH descriptor: [Acenocoumarol] explode all trees	111
44.	acenocoumarol:ti,ab,kw	211
45.	Nicoumalone:ti,ab,kw	5
46.	Acenocoumarin:ti,ab,kw	10
47.	Sinthrome:ti,ab,kw	0
48.	Synthrom:ti,ab,kw	0
49.	Syncoumar:ti,ab,kw	0
50.	Syncumar:ti,ab,kw	1
51.	Sinkumar:ti,ab,kw	0
52.	Sintrom:ti,ab,kw	8
53.	#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 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	5526
54.	#4 OR #53	5616
55.	MeSH descriptor: [Venous Thrombosis] explode all trees	2449
56.	Venous Thrombosis:ti,ab,kw	3477
57.	deep vein thrombosis:ti,ab,kw	3129
58.	deep vein thromboses:ti,ab,kw	99
59.	DVT:ti,ab,kw	1180
60.	Venous Thrombosis:ti,ab,kw	3477
61.	Venous Thromboses:ti,ab,kw	125
62.	Phlebothrombosis:ti,ab,kw	13
63.	Phlebothromboses:ti,ab,kw	0
64.	deep venous thrombosis:ti,ab,kw	2150
65.	deep venous thromboses:ti,ab,kw	83
66.	VeinThrombosis:ti,ab,kw	0
67.	Vein Thromboses:ti,ab,kw	121
68.	MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees	519

69.	MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees	983
70.	Pulmonary Embolism:ti,ab,kw	2218
71.	Pulmonary Thromboembolism:ti,ab,kw	1043
72.	#55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71	7501
73.	#54 AND #72	1593
74.	cochrane reviews	38
75.	other reviews	52
76.	trials	1377
77.	technology assessments	27
78.	economic evaluations	99

8.6 Aktualizacja strategii wyszukiwania publikacji dotyczących apixabanu oraz komparatorów w bazie Cochrane na dzień 12.12.2016

1.	apixaban:ti,ab,kw	340
2.	eliquis:ti,ab,kw	1
3.	bms562247:ti,ab,kw	0
4.	#1 or #2 or #3	340
5.	MeSH descriptor: [Dabigatran] explode all trees	103
6.	dabigatran:ti,ab,kw	456
7.	pradaxa:ti,ab,kw	9
8.	BIBR1048:ti,ab,kw	0
9.	MeSH descriptor: [Rivaroxaban] explode all trees	148
10.	rivaroxaban:ti,ab,kw	574
11.	xarelto:ti,ab,kw	8
12.	BAY597939:ti,ab,kw	0
13.	MeSH descriptor: [Dalteparin] explode all trees	223
14.	dalteparin:ti,ab,kw	484
15.	fragmin:ti,ab,kw	180
16.	fragmine:ti,ab,kw	3
17.	FR860:ti,ab,kw	0
18.	Kabi2165:ti,ab,kw	0
19.	tedelparin:ti,ab,kw	3
20.	MeSH descriptor: [Enoxaparin] explode all trees	679
21.	enoxaparin:ti,ab,kw	1518
22.	enoxaparine:ti,ab,kw	30
23.	PK10169:ti,ab,kw	1
24.	EMT967:ti,ab,kw	0
25.	Lovenox:ti,ab,kw	19
26.	Clexane:ti,ab,kw	21
27.	EMT966:ti,ab,kw	0
28.	MeSH descriptor: [Nadroparin] explode all trees	101

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

29.	nadroparin:ti,ab,kw	247
30.	nadroparine:ti,ab,kw	12
31.	Fraxiparin:ti,ab,kw	24
32.	Fraxiparine:ti,ab,kw	65
33.	CY216:ti,ab,kw	13
34.	LMF CY216:ti,ab,kw	0
35.	MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees	1386
36.	warfarin:ti,ab,kw	3134
37.	Coumadine:ti,ab,kw	3
38.	Coumadin:ti,ab,kw	90
39.	Warfant:ti,ab,kw	0
40.	Marevan:ti,ab,kw	4
41.	Aldocumar:ti,ab,kw	0
42.	Tedicumar:ti,ab,kw	0
43.	MeSH descriptor: [Acenocoumarol] explode all trees	112
44.	acenocoumarol:ti,ab,kw	218
45.	Nicoumalone:ti,ab,kw	5
46.	Acenocoumarin:ti,ab,kw	10
47.	Sinthrome:ti,ab,kw	0
48.	Synthrom:ti,ab,kw	0
49.	Syncoumar:ti,ab,kw	0
50.	Syncumar:ti,ab,kw	1
51.	Sinkumar:ti,ab,kw	0
52.	Sintrom:ti,ab,kw	8
53.	#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 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	5838
54.	#4 OR #53	5934
55.	MeSH descriptor: [Venous Thrombosis] explode all trees	2478
56.	Venous Thrombosis:ti,ab,kw	3631
57.	deep vein thrombosis:ti,ab,kw	3309
58.	deep vein thromboses:ti,ab,kw	101
59.	DVT:ti,ab,kw	1225
60.	Venous Thrombosis:ti,ab,kw	3631
61.	Venous Thromboses:ti,ab,kw	127
62.	Phlebothrombosis:ti,ab,kw	13
63.	Phlebothromboses:ti,ab,kw	0
64.	deep venous thrombosis:ti,ab,kw	2228
65.	deep venous thromboses:ti,ab,kw	85
66.	VeinThrombosis:ti,ab,kw	0
67.	Vein Thromboses:ti,ab,kw	123
68.	MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees	538
69.	MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees	1000

70.	Pulmonary Embolism:ti,ab,kw	2322
71.	Pulmonary Thromboembolism:ti,ab,kw	1096
72.	#55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71	7693
73.	#54 and #72 Publication Year from 2016	61
74.	cochrane reviews	6
75.	other reviews	0
76.	trials	55
77.	technology assessments	0
78.	economic evaluations	0

8.7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Legenda¹:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznanne 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 - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznanne 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

¹ Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8.7

- 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

8.8 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

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

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

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

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

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

Odjąć 1 punkt, jeśli:

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

Opracowano na podstawie Jadad 1996.⁴⁰

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

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

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

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Charakterystyka pacjentów	Badanie	
	Interwencja 1	Interwencja 2
Wiek (lata), śr (SD)		
Płeć męska, n (%)		
Masa ciała (kg), śr (SD)		
Diagnoza początkowa, n (%)		
ZŻG		
ZP		
ZPi ZŻG		
nie określono		
Czas od pojawienia się objawów do randomizacji (dni), mediana (IQR)		
Czynniki ryzyka nawracającej ŻChZZ, n (%)*		
Wcześniejsza ŻChZZ		
Trombofilia		

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Aktywny nowotwór
Leczenie LMWH, heparyną lub fondaparynuksiem przed randomizacją, n (%)
niefrakcjonowana heparyna
LMWH
fondaparynuks

Badanie	Punkt końcowy kateryczny	Interwencja 1	n	N	Interwencja 2	n	N	Istotność statystyczna	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1	n	N	Interwencja 2	n	N	Istotność statystyczna	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	śr./m. (dni)	SD	95%CI	N	Interwencja 2	śr./m. (dni)	SD	95%CI	N	Istotność statystyczna

8.10 Zestawienie zakwalifikowanych do przeglądu badań wtórnych dotyczących apiksabanu

Kod badania	Przypis	Podtyp badania*
Alotaibi 2014	Alotaibi G, Alsaleh K, Wu C, Mcmurtry MS. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: network meta-analysis. <i>Int Angiol.</i> 2014 Aug;33(4):301-8. Review	IA
Castellucci 2014	Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Clifford T, Gandara E, Wells G, Carrier M. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. <i>JAMA.</i> 2014 Sep 17;312(11):1122-35.	IA
Cohen 2016	Cohen AT, Hamilton M, Bird A et al. Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>PLoS ONE</i> 2016;11:e0160064.	IA
Cohen 2015	Cohen AT, Batson S, Hamilton M, Masseria C, Mitchell S, Phatak H. 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:A132.	IA
Mantha 2015	Mantha S, Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. <i>J Thromb</i> 2015;39:155-165.	IA
Sindet-Pedersen 2015	Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Olesen JB, Gislason GH, Arevalo LC. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared to warfarin for extended treatment of venous thromboembolism - a systematic review and meta-analysis. <i>Thromb Res</i> 2015;136:732-738.	IA
Sobieraj 2015	Sobieraj DM, Coleman CI, Pasupuleti V, Deshpande A, Kaw R, Hernandez AV. Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism: A network meta-analysis. <i>Thromb Res</i> 2015;135:888-896.	IA
Kang 2014	Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. <i>Thromb Res</i> 2014;133:1145-1151.	IA
Rollins 2014	Rollins BM, Silva MA, Donovan JL, Kanaan AO. Evaluation of oral anticoagulants for the extended treatment of venous thromboembolism using a mixed-treatment comparison, meta-analytic approach. <i>Clin Ther</i> 2014;36:1454-1464.	IA
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2016 r., Tab. 5		

8.11 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przypis	Powód odrzucenia
Chai-Adisaksopha 2015	Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, Lim W, Iorio A, Crowther M. 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;13:2012-2020.	nieodpowiednia populacja - przegląd obejmował pacjentów z ŻChZZ oraz pacjentów z migotaniem przedsionków
Chatterjee 2014	Chatterjee S, Sardar P, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. <i>Mayo Clin Proc</i> 2014;89:896-907.	wyniki przedstawione łącznie dla grupy doustnych antykoagulantów (apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu)
Cohen 2014	Cohen A, Fowler H, Hamilton M et al. Comparison of apixaban, dabigatran and rivaroxaban in the acute treatment and prevention of venous thromboembolism: Systematic review and network meta-analysis. <i>European heart journal</i> 2014;35:1064.	doniesienie konferencyjne
Fabbian 2016	Fabbian F, De GA, Tiseo R, Zucchi B, Manfredini R. Reducing the risk of venous thromboembolism using apixaban - patient perspectives and considerations. Should more attention be given to females? <i>Patient Prefer Adherence</i> 2016;10:73-80.	nieodpowiednia populacja - przegląd obejmował m.in. pacjentów z nowotworem, z DVT po zabiegu chirurgicznym
Gomez-Outes 2014	Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernandez AI, Vargas-Castrillon E. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review. <i>Vasc Health Risk Manag</i> 2014;10:627-639.	wyniki przedstawione łącznie dla grupy doustnych antykoagulantów (apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu)
Gomez-Outes 2015	Gomez-Outes A, Lecumberri R, Suarez-Gea ML, Terleira-Fernandez AI, Monreal M, Vargas-Castrillon E. Case Fatality Rates of Recurrent Thromboembolism and Bleeding in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants for the Initial and Extended Treatment of Venous Thromboembolism: A Systematic Review. <i>J Cardiovasc Pharmacol Ther</i> 2015;20:490-500.	wyniki przedstawione łącznie dla grupy nowych doustnych antykoagulantów (apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu, edoksabanu)
Holster 2013	Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. <i>Gastroenterology</i> 2013;145:105-112.	przegląd dotyczył stosowania NOACs niezależnie od wskazania

Kod badania	Przypis	Powód odrzucenia
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>Eur J Vasc Endovasc Surg</i> 2014;48:565-575.	wyniki przedstawione łącznie dla grupy doustnych antykoagulantów (apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu)
Marik 2015	Marik PE, Cavallazzi R. Extended Anticoagulant and Aspirin Treatment for the Secondary Prevention of Thromboembolic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS ONE</i> 2015;10:e0143252.	wyniki przedstawione łącznie dla grupy doustnych antykoagulantów (apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu)
Prom 2011	Prom R, Spinler SA. The role of apixaban for venous and arterial thromboembolic disease. <i>Ann Pharmacother</i> 2011;45:1262-1283.	wyszukiwanie tylko w 1 bazie danych, brak cech przeglądu systematycznego
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>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015.	wyniki przedstawione łącznie dla grupy inhibitorów czynnika Xa (rywaroksaban, apiksaban, edoksaban)
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.	wyniki przedstawione łącznie dla grupy inhibitorów czynnika Xa (rywaroksaban, apiksaban, edoksaban)
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>Int J Cardiol</i> 2015;179:279-287.	nieodpowiednia populacja - przegląd obejmował pacjentów z ŻChZZ, pacjentów z migotaniem przedsionków, pacjentów z DVT po zabiegu chirurgicznym
Senoo 2016	Senoo K, Kondo Y, Miyazawa K, Isogai T, Chun YH, Kobayashi Y. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants over warfarin in Japanese patients with acute venous thromboembolism: A meta-analysis. <i>J Cardiol</i> . 2016 Aug 5. pii: S0914-5087(16)30154-X.	nieodpowiedni populacja - przegląd systematyczny obejmował jedynie populację japońską
Tornyos 2016	Tornyos A, Kehl D, D'Ascenzo F, Komocsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. <i>Prog Cardiovasc Dis</i> 2016;58:483-494.	nieodpowiednia populacja - przegląd obejmował pacjentów z ŻChZZ oraz pacjentów z migotaniem przedsionków

8.12 Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR

Ocena jakości badań wtórnych	Leczenie ZŻG i ZP			Profilaktyka wtórna ZŻG i ZP					
	Cohen 2015	Mantha 2015	Kang 2014	Castellucci 2014	Cohen 2016	Sindet-Pedersen 2015	Sobieraj 2015	Rollins 2014	Alo taib 2014
<p>1. Czy badanie zaprojektowano <i>a priori</i>?</p> <p>Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdząca – należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</p> <p>Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu.</p> <p><i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie można odpowiedzieć	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań w tórnych	Leczenie ZŻG i ZP			Profilaktyka wtórna ZŻG i ZP					
	Cohen 2015	Mantha 2015	Kang 2014	Castellucci 2014	Cohen 2016	Sindet-Pedersen 2015	Sobieraj 2015	Rollins 2014	Alotaib 2014
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</p> <p>Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych donieść, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczy się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Ocena jakości badań w tórnych	Leczenie ZŻG i ZP			Profilaktyka wtórna ZŻG i ZP					
	Cohen 2015	Mantha 2015	Kang 2014	Castellucci 2014	Cohen 2016	Sindet-Pedersen 2015	Sobieraj 2015	Rollins 2014	Alotaib 2014
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</p> <p><i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

Ocena jakości badań w tórnych	Leczenie ZŻG i ZP			Profilaktyka wtórna ZŻG i ZP					
	Cohen 2015	Mantha 2015	Kang 2014	Castellucci 2014	Cohen 2016	Sindet-Pedersen 2015	Sobieraj 2015	Rollins 2014	Alotaib 2014
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).</p> <p><i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</p> <p><i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędów, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</p> <p><i>Uwaga: np.: "wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu", w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Ocena jakości badań w tórnych	Leczenie ZŻG i ZP			Profilaktyka wtórna ZŻG i ZP					
	Cohen 2015	Mantha 2015	Kang 2014	Castellucci 2014	Cohen 2016	Sindet-Pedersen 2015	Sobieraj 2015	Rollins 2014	Alotaib 2014
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi²). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>	Tak	Nie	Nie można odpowiedzieć	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</p> <p>Ocena błędów publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

Ocena jakości badań w tórnych	Leczenie ZŻG i ZP			Profilaktyka wtórna ZŻG i ZP					
	Cohen 2015	Mantha 2015	Kang 2014	Castellucci 2014	Cohen 2016	Sindet-Pedersen 2015	Sobieraj 2015	Rollins 2014	Alotaib 2014
11. Czy uwzględniono konflikt interesów? Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. <i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie wyników	9/11	6/11	6/11	8/11	9/11	5/11	6/11	5/11	8/11
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p>Interpretacja wyniku: <5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>									

8.13 Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy

Kod badania	Referencja	Podtyp badania*
AMPLIFY	Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. <i>N Engl J Med.</i> 2013;369:799-808.	II A
AMPLIFY-EXT	Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. <i>N Engl J Med.</i> 2013;368:699-708.	II A
EINSTEIN DVT	Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. <i>N Engl J Med.</i> 2010;363:2499-2510.	II A
EINSTEIN PE	Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. <i>N Engl J Med.</i> 2012;366:1287.	II A
EINSTEIN-EXT	Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. <i>N Engl J Med.</i> 2010;363:2499-2510.	II A
Kearon 1999	Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. <i>N Engl J Med.</i> 1999;340:901-907.	II A
Kucher 2005	Kucher N, Quiroz R, McKean S, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Extended enoxaparin monotherapy for acute symptomatic pulmonary embolism. <i>Vascular medicine</i> 2005;10:251-256.	II A
Lopaciuk 1999	Lopaciuk S, Bielska FH, Noszczyk W et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> 1999;81:26-31.	II A
Lopez-Beret 2001	López BP, Orgaz A, Fontcuberta J et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. <i>Journal of vascular surgery</i> 2001;33:77-90.	II A
PADIS PE	Couturaud F, Sanchez O, Pernod G et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> 2015;314:31-40.	II A
RE-COVER	Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. <i>N Engl J Med.</i> 2009;361:2342-2352.	II A
RE-COVER II	Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. <i>Circulation.</i> 2014 Feb 18;129(7):764-72	II A
RE-SONATE	Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. <i>N Engl J Med.</i> 2013 Feb 21;368(8):709-18	II A
WODIT DVT	Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. <i>Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investi-</i>	II A

Kod badania	Referencja	Podtyp badania*
	gators. N Engl J Med. 2001 Jul 19;345(3):165-9.	
WODIT PE	Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. Ann Intern Med. 2003 Jul 1;139(1):19-25	II A
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2016 r., Tab. 5		

8.14 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Akronim	Referencja	Przyczyny odrzucenia
Agnelli 2007	ODIXa-DVT	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. <i>Circulation</i> 2007;116:180-187.	dawkowanie ryw aroksabanu niezgodne z ChPL
Bamber 2013	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. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> 2013;110:732-741.	nieodpowiednie punkty końcowe
Barrett 2011	Botticelli trial	Barrett YC, Wang J, Knabb R, Mohan P. Apixaban decreases coagulation activity in patients with acute deep-vein thrombosis. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> 2011;105:181-189.	ocena zmiany biomarkerów - nieodpowiednie dawkowanie apiksabanu (niezgodne z ChPL)
Beckman 2003		Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> 2003;89:953-958.	nieodpowiedni komparator (UFH/warfaryna)
Bellen 2014	EINSTEIN DVT i PE	Bellen B, Bamber L, Correa-de CF, Prins M, Wang M, Lensing AW. 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;30:829-837.	nieodpowiednie punkty końcowe analiza hospitalizacji (także w zależności od regionu pochodzenia)
Brandjes 1992		Brandjes DP, Heijboer H, Büller HR, Rijk M, Jagt H, Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. <i>N Engl J Med.</i> 1992;327:1485-1489.	nieodpowiednia interwencja (acenokumarol + heparyna vs acenokumarol)
Buller 2008	EINSTEIN DVT - dose ranging study	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. <i>Blood</i> 2008;112:2242-2247.	leczenie ostrej DVT - nieodpowiednie dawkowanie ryw aroksabanu (niezgodne z ChPL)
Buller 2008	The Botticelli DVT dose-ranging study	Buller H, Deitchman D, Prins M, Segers A. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. <i>Journal of thrombosis and haemostasis: JTH</i> 2008;6:1313-1318.	leczenie DVT - nieodpowiednie dawkowanie apiksabanu (niezgodne z ChPL)
Buller 2010		Buller HR. Oral rivaroxaban for the acute and continued treatment of symptomatic venous thromboembolism. The einstein-DVT and einstein-extension study. <i>Blood</i> 2010;116.	abstrakt

Kod badania	Akronim	Referencja	Przyczyny odrzucenia
Buller 2012		Buller HR, Gallus AS, Pillion G, Prins MH, Raskob GE. Enoxaparin followed by once-weekly idraparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with a acute symptomatic pulmonary embolism: A randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial. <i>Lancet</i> 2012;379:123-129.	nieodpowiednia interwencja
Couturaud 2015		Couturaud F, Sanchez O, Pernod G et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with a first episode of unprovoked pulmonary embolism: A pre-specified subgroup analysis from the padispe randomized trial. <i>Journal of thrombosis and haemostasis</i> : JTH 2015;13:989.	abstrakt
Das 1996		Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. <i>World journal of surgery</i> 1996;20:521-526.	dawka daltepariny niezgodna z ChPL (5000 j./d)
Duan 2016		Duan L, Zhang N, Yan H et al. Comparison of rivaroxaban mono-therapy and standard-therapy adjusted by CYP2C9 and VKORC1 genotypes in symptomatic pulmonary embolism. <i>Clin Chim Acta</i> 2016;459:25-29.	dawkowanie rywaroksabanu niezgodne z ChPL, populacja chińska
Farahmand 2011		Farahmand S, Saeedi M, Seyed-Javadi HH, Khashayar P. High doses of warfarin are more beneficial than its low doses in patients with deep vein thrombosis. <i>The American journal of emergency medicine</i> 2011;29:1222-1226.	porównanie dwóch dawek warfaryny, ocena INR w ciągu 14 dni stosowania leku
Festa 2015		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 RECOVER II. <i>Italian Journal of Medicine</i> 2015;9:38.	abstrakt
Forette 1995		Forette B, Wolmark Y. Tolerance to calcium nadroparin for the prevention of thromboembolism in the elderly. <i>Presse Medicale</i> 1995;24:567-571.	populacja osób starszych (śr. 82,8 lat), nieodpowiedni komparator
Holmstrom 1992		Holmstrom M, Berglund MC, Granquist S, Bratt G, Tornebohm E, Lockner D. Fragmin once or twice daily subcutaneously in the treatment of deep venous thrombosis of the leg. <i>Thromb Res</i> 1992;67:49-55.	nieodpowiednia interwencja, porównanie stosowania daltepariny raz dziennie vs dwa razy dziennie
Horner 2012		Horner D, Hogg K, Body R, Nash MJ, Mackway-Jones K. The Anticoagulation of Calf Thrombosis (ACT) project: Study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> 2012;13 Article Number.	metodyka badania
Kearon 2003	ELATE	Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. <i>The N Engl J Med</i> . 2003;349:631-639.	nieodpowiednie dawkowanie - niska dawka warfaryny, docelowy INR niezgodny z ChPL

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Kod badania	Akronim	Referencja	Przyczyny odrzucenia
Kurtoglu 2010	TROMBOTEK	Kurtoglu M, Koksoy C, Hasan E, Akcali Y, Karabay O, Filizcan U. Long-term efficacy and safety of once-daily enoxaparin plus warfarin for the outpatient ambulatory treatment of lower-limb deep vein thrombosis in the TROMBOTEK trial. <i>J Vasc Surg</i> 2010;52:1262-1270.	brak randomizacji, badanie jednoramienne
Levine 1995		Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> 1995;74:606-611.	porównanie stosowania warfaryny przez różne okresy czasu: 4 tygodnie vs 3 miesiące
Liu 2013		Liu X, Thompson J, Phatak H, Mardekian J, Porcari AR, Johnson MR. Apixaban reduces hospitalization in patients with venous thromboembolism: An analysis of the amplify-ext trial. <i>Blood</i> 2013;122.	abstrakt
Liu 2014		Liu X, Johnson M, Mardekian J et al. Predictors of hospitalization during extended treatment of venous thromboembolism in the AMPLIFY-EXT trial. <i>European heart journal</i> 2014;35:9-10.	abstrakt
Liu 2015	AMPLIFY	Liu X, Johnson M, Mardekian J, Phatak H, Thompson J, Cohen AT. Apixaban Reduces Hospitalizations in Patients With Venous Thromboembolism: An Analysis of the Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy (AMPLIFY) Trial. <i>J Am Heart Assoc</i> 2015;4.	nieodpowiednie punkty końcowe, analiza hospitalizacji
Liu 2016	AMPLIFY-EXT	Liu X, Thompson J, Phatak H et al. Extended anticoagulation with apixaban reduces hospitalisations in patients with venous thromboembolism: An analysis of the AMPLIFY-EXT trial. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> 2016;115:161-168.	nieodpowiednie punkty końcowe, analiza hospitalizacji
Matsuo 2015	J-EINSTEIN	Matsuo H, Prins M, Lensing AW, Fujinuma EW, Miyamoto Y, Kajikawa M. 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. <i>Current medical research and opinion</i> 2015;31:1057-1061.	populacja japońska, analiza hospitalizacji, dawkowanie ryw aroksabanu, niezgodne z ChPL
Nakamura 2015	AMPLIFY-J	Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I et al. Apixaban for the treatment of Japanese subjects with acute venous thromboembolism (Amplify-J study). <i>Circulation journal</i> 2015;79:1230-1236.	populacja japońska, nieodpowiedni komparator
Pini 1994		Pini M, Aiello S, Manotti C et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> 1994;72:191-197.	nieodpowiednia interwencja (VKA/UFH)

Kod badania	Akronim	Referencja	Przyczyny odrzucenia
Prandoni 2015	EINSTEIN DVT i PE	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. Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine 2015;22:142-149.	ocena wpływu wstępnego podawania heparyny na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rywaroksabanem w porównaniu z enoksaparyną/w arfaryną
Prins 2013	EINSTEIN DVT i PE	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. Thromb J 2013;11:21.	łączna analiza badań EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE
Prins 2015	EINSTEIN PE	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. Thrombosis Research 2015;135:281-288.	nieodpowiednie punkty końcowe, predefiniowana subanaliza z badania EINSTEIN-PE dotycząca satysfakcji z leczenia określanej przez pacjenta za pomocą skali ACTS
Raskob 2016	MARINER	Raskob GE, Spyropoulos AC, Zrubek J et al. The MARINER trial of rivaroxaban after hospital discharge for medical patients at high risk of VTE. Thrombosis and Haemostasis 2016;115:1240-1248.	metodyka badania , pacjenci wysokiego ryzyka
Ridker 2003	PREVENT	Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. The N Engl J Med. 2003;348:1425-1434.	nieodpowiednie dawkowanie - niska dawka warfaryny, docelowy INR niezgodny z ChPL
Righini 2015		Righini M, Galanaud JP, Guennevez H et al. Anticoagulant therapy for symptomatic distal deep vein thrombosis: The cactus randomized placebocontrolled trial. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2015;13:50.	abstrakt
Righini 2016	CACTUS	Righini M, Galanaud JP, Guennevez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, Barrellier MT, Hamel-Desnos C, Jurus C, Pichot O, Martin M, Mazzolai L, Choquet C, Accassat S, Robert-Ebadi H, Carrier M, Le Gal G, Mermillod B, Laroche JP, Bounameaux H, Perrier A, Kahn SR, Quere I. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Haematol. 2016 Dec;3(12):e556-e562	nieodpowiednia interwencja - nadroparyna vs placebo w leczeniu dystalnej ŻŻG
Romera 2009		Romera A, Cairols MA, Vila CR et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery 2009;37:349-356.	nieodpowiednia interwencja (tinzaparin vs acenokumarol)

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Kod badania	Akronim	Referencja	Przyczyny odrzucenia
Schulman 2011		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> : JTH 2011;9:731-732.	abstrakt
Schulman 2013		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. <i>Journal of thrombosis and haemostasis</i> : JTH 2013;11:225-226.	abstrakt
Schulman 2014		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. <i>European heart journal</i> 2014;35:990.	abstrakt
Schulman 2015		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. <i>Journal of thrombosis and haemostasis</i> : JTH 2015;13:644-645.	abstrakt
Tullet 2013	ExACT Study	Tullett J, Murray E, Nichols L et al. Trial Protocol: a randomised controlled trial of extended anticoagulation treatment versus routine anticoagulation treatment for the prevention of recurrent VTE and post thrombotic syndrome in patients being treated for a first episode of unprovoked VTE (The ExACT Study). <i>BMC cardiovascular disorders</i> 2013;13:16.	protokół badania
Veiga 2000		Veiga F, Escribá A, Maluenda MP et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> 2000;84:559-564.	nieodpowiednia populacja, jedynie pacjenci powyżej 75 r. ż.
Verhamme 2011		Verhamme P, Lensing AWA, Jacobson B, Pap AF, Prins MH, Buller HR. The risk of recurrent venous thromboembolism and major bleeding in fragile patients with deep vein thrombosis. <i>Journal of thrombosis and haemostasis</i> : JTH 2011;9:858-859.	abstrakt
Wells 2016	EINSTEIN EXT	Wells PS, Prins MH, Levitan B et al. Long-term anticoagulation with rivaroxaban for preventing recurrent VTE: A benefit-risk analysis of EINSTEIN EXTENSION. <i>Chest</i> 2016.	nieodpowiednie punkty końcowe
Yamada 2015	J-EINSTEIN DVT	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.	populacja japońska, inne dawkowanie ryw aroksabanu, niezgodne z ChPL, nieodpowiedni komparator

8.15 Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badań

Tab. 80 Opis pacjentów z badań dotyczących leczenia ZŻG i ZP, którzy nie ukończyli badania wraz z powodami zakończenia leczenia

	AMPLIFY		RE-COVER		RE-COVER II		EINSTEIN-DVT		EINSTEIN-PE		Lopaciuk 1999		Lopez-Beret 2001		Kucher 2005	
	apiksaban	LMWH/V KA	dabigatran	LMWH/V KA	dabigatran	LMWH/V KA	ryworaksaban	LMWH/V KA	ryworaksaban	LMWH/V KA	LMWH	LMWH/V KA	LMWH	LMWH/V KA	LMWH	LMWH/V KA
Pacjenci, którzy nie ukończyli badania	377/2691 (14%)	413/2704 (15%)	204/1274 (16%)	183/1265 (14%)	125/1279 (10%)	116/1289 (9%)	196/1731 (11%)	244/1718 (14%)	258/2237 (11%)	297/2223 (12%)	3/101 (3%)	6/101 (6%)	2/81 (2%)	8/77 (10%)	0/20	0/20
Powody nieukończenia badania																
Zgon	20	26	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Zdarzenie niepożądane	150	182	126	102	47	44	74	67	111	92	-	-	-	4	-	-
Wycofanie zgody/decyzja pacjenta	49	49	39	36	32	39	34	67	66	118	-	3	-	-	-	-
Utracony z obserwacji	14	14	9	6	11	6	15	18	8	10	-	-	-	-	-	-
Nieprzestrzeganie protokołu badania	-	-	21	35	31	26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Inny	144	142	9	4	4	1	-	-	-	-	2	-	2	4	-	-

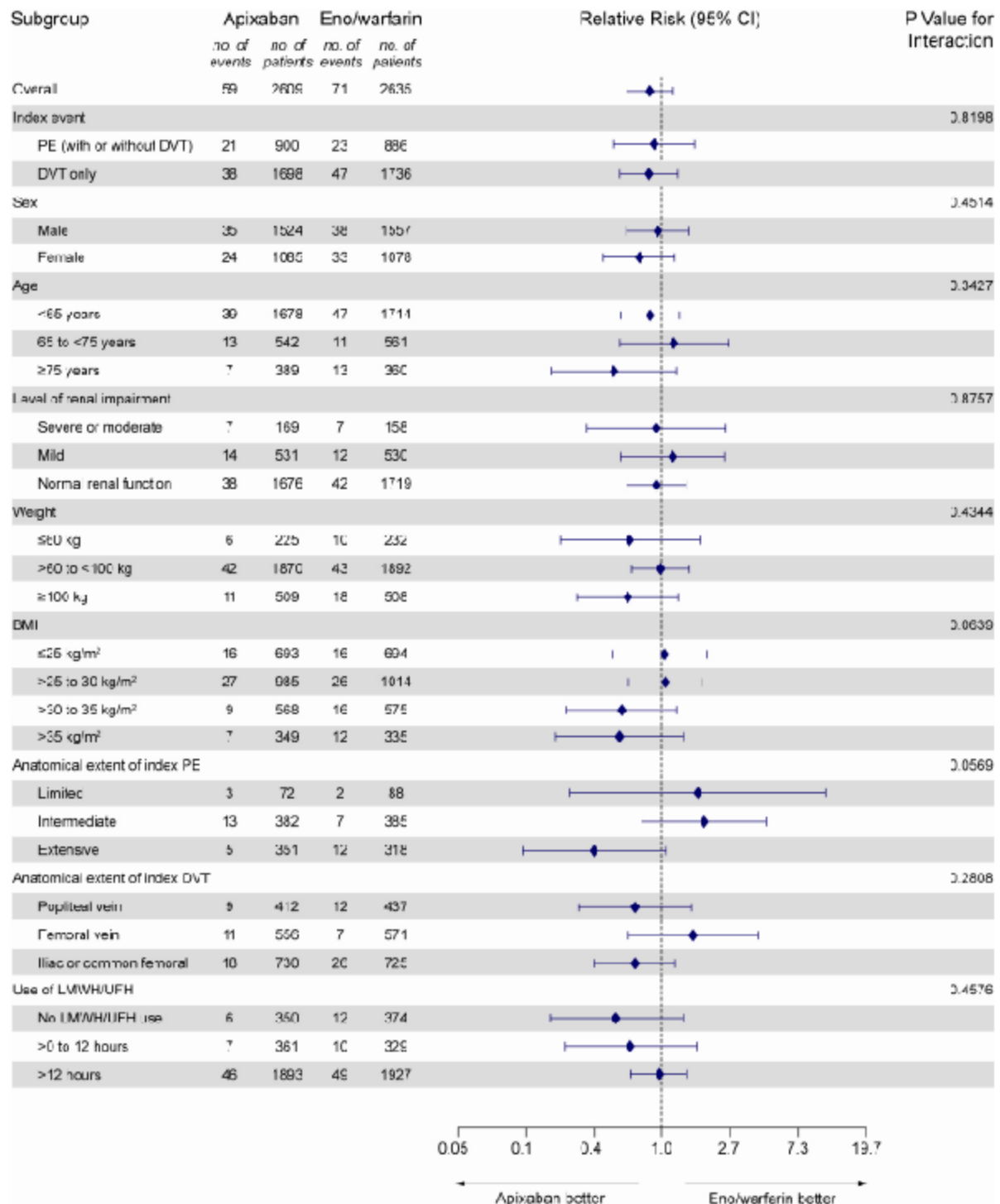
Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna

Tab. 81 Opis pacjentów z badań dotyczących profilaktyki wtórnej ZZG i ZP, którzy nie ukończyli badania wraz z powodami zakończenia leczenia

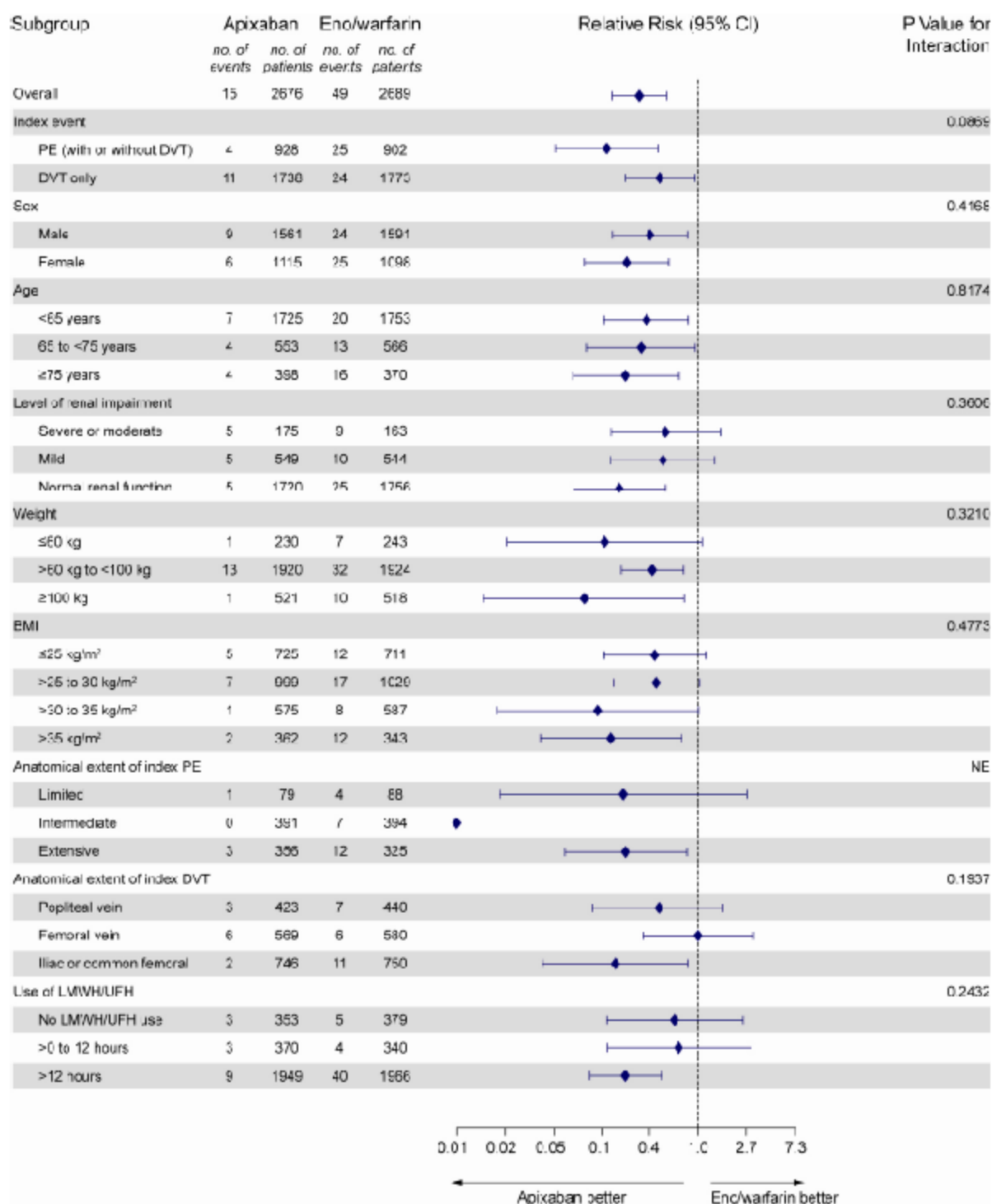
	AMPLIFY-EXT			RE-SONATE		EINSTEIN-EXT		WODIT DVT		WODIT PE		PADIS-PE		Kearon 1999	
	apiksaban 2,5 mg	apiksaban 5 mg	placebo	dabigatran	placebo	rywaroksaban	placebo	VKA	brak terapii VKA	VKA	brak terapii VKA	VKA	placebo	warfaryna	placebo
Pacjenci, którzy nie ukończyli badania	114/840 (14%)	129/813 (16%)	188/829 (23%)	77/681 (10%)	99/662 (15%)	76/602 (13%)	93/594 (16%)	9/134 (7%)	b.d.	2/165 (1%)	b.d.	38/184 (21%)	49/187 (26%)	14/79 (18%)	13/83 (16%)
Powody nieukończenia															
Zgon	1	3	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zdarzenie niepożądane	65	58	126	50	81	39	18	-	-	-	-	3	-	3	-
Wycofanie zgody/decyzja pacjenta	7	12	6	12	13	22	19	-	-	-	-	-	1	8	7
Utracony z obserwacji	2	4	8	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Nieprzestrzeganie protokołu badania	-	-	-	9	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
Inny	39	52	39	-	-	-	-	-	-	-	-	36	22 (ŻChZZ), 26 (inne)	6	8

8.16 Analiza subpopulacji – badania apiksabanu

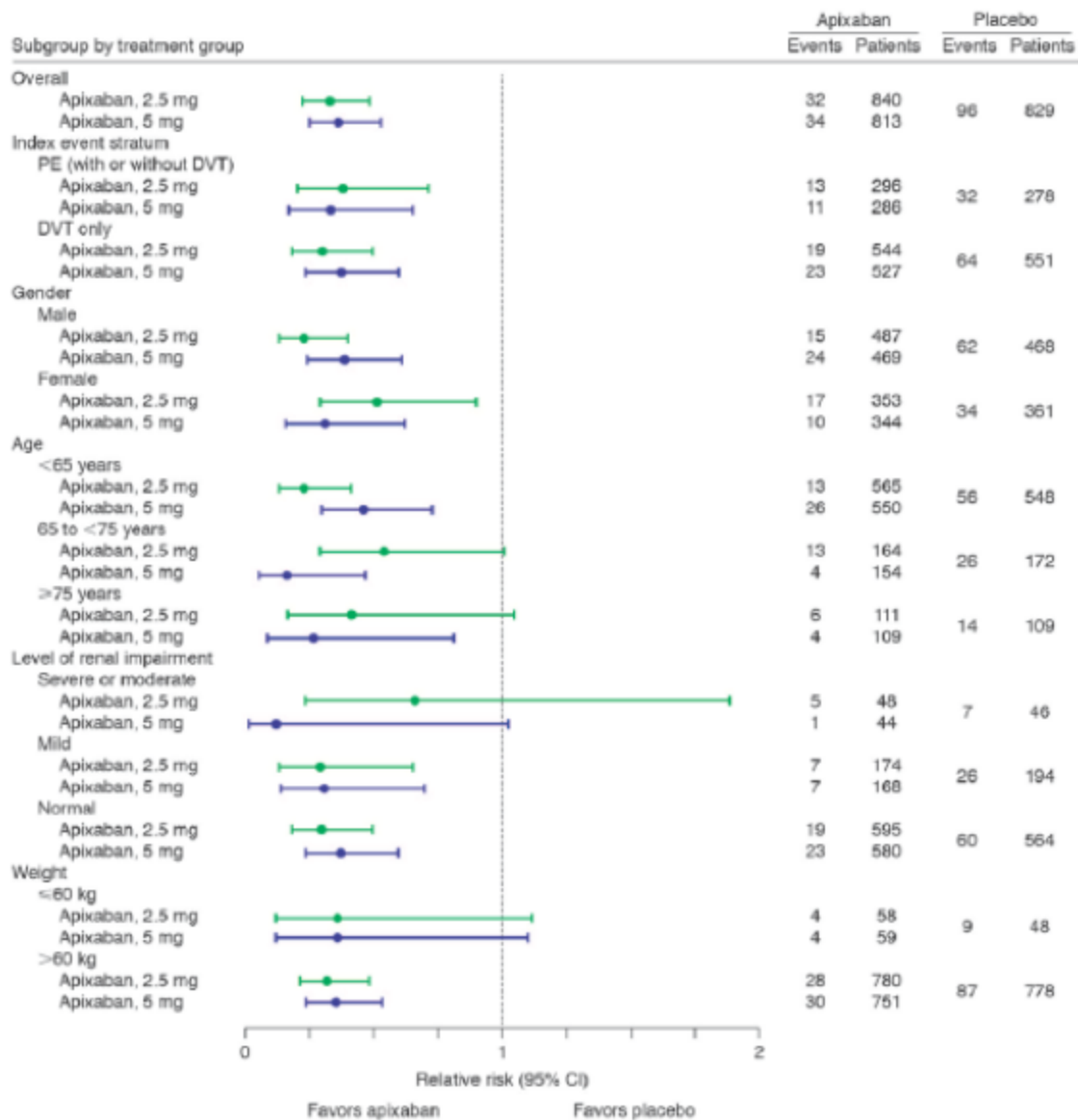
Ryc. 8 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: nawrót ŻChZZ i zgon z powodu ŻChZZ (analiza subpopulacji, załącznik do badania AMPLIFY)



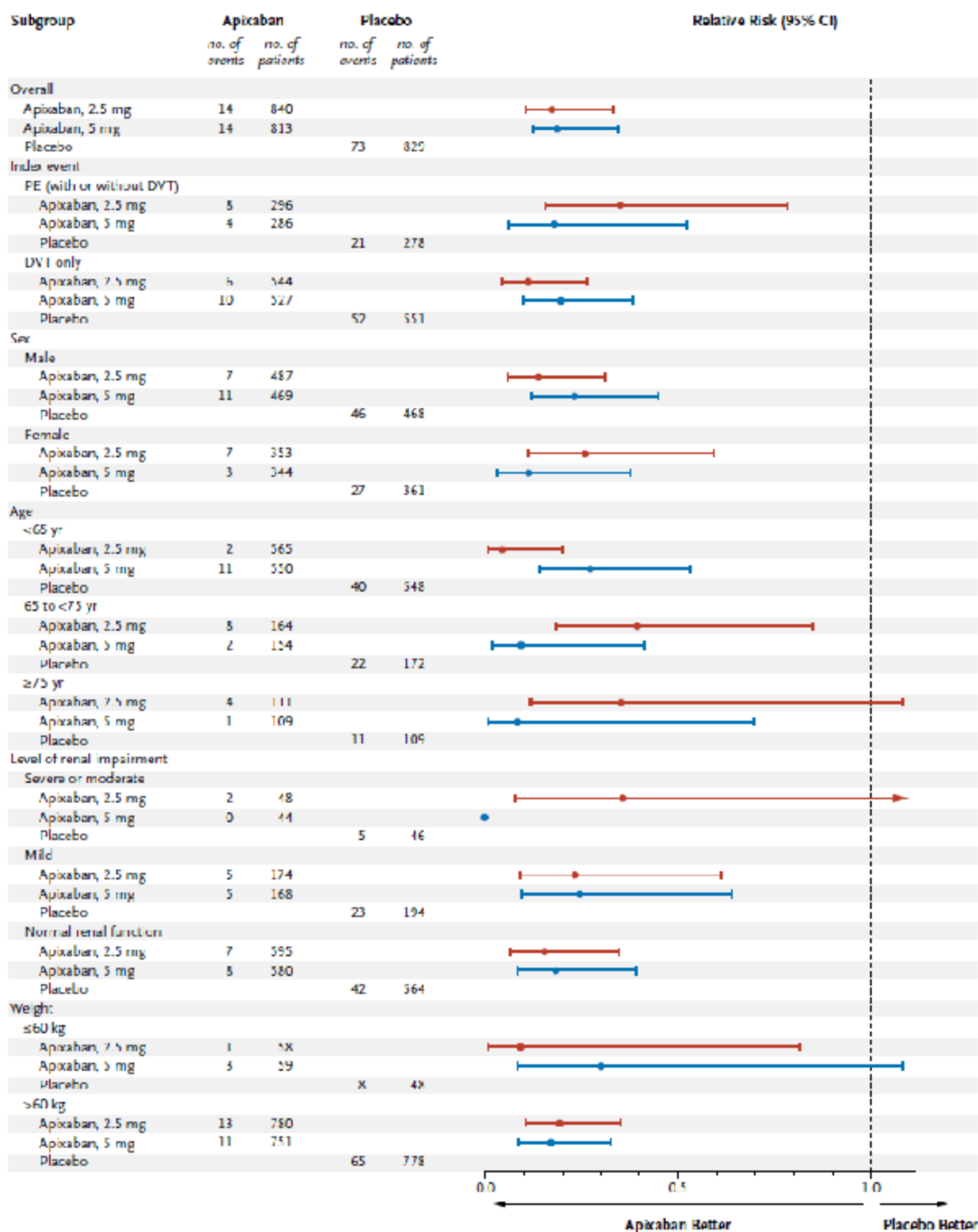
Ryc. 9 Porównanie bezpieczeństwa apixabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienie (analiza subpopulacji, załącznik do badania AMPLIFY)



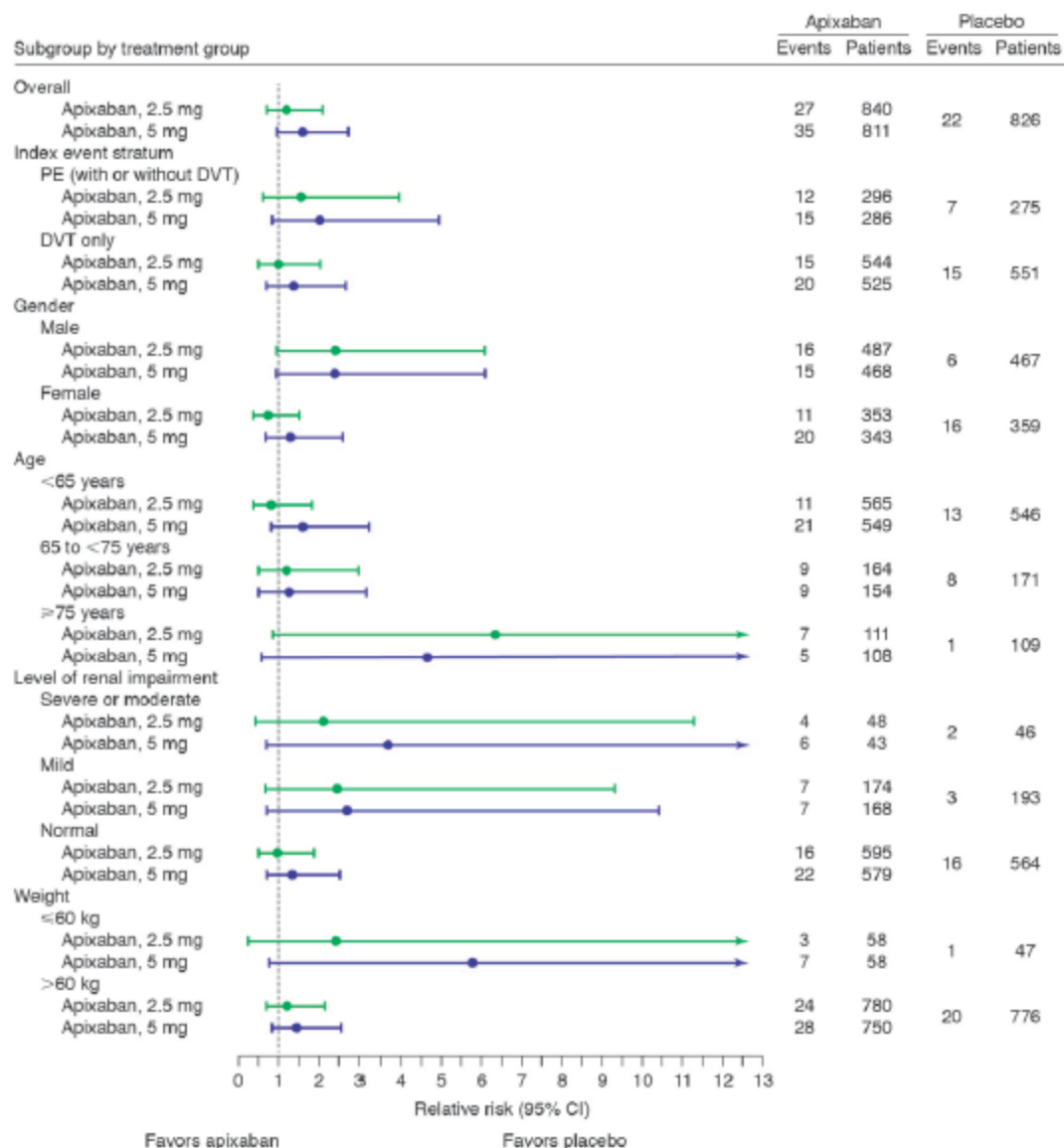
Ryc. 10 Porównanie skuteczności apixabanu z placebo: nawrót ŻChZZ i zgon z dowolnej przyczyny (analiza subpopulacji, załącznik do badania AMPLIFY-EXT)



Ryc. 11 Porównanie skuteczności apixabanu z placebo: nawrót ŻChZZ i zgon z powodu ŻChZZ (analiza subpopulacji, AMPLIFY-EXT)



Ryc. 12 Porównanie bezpieczeństwa apixabanu z placebo: poważne krwawienie lub klinicznie istotnie mniejsze krwawienie (analiza subpopulacji, załącznik do badania AMPLIFY-EXT)



8.17 Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

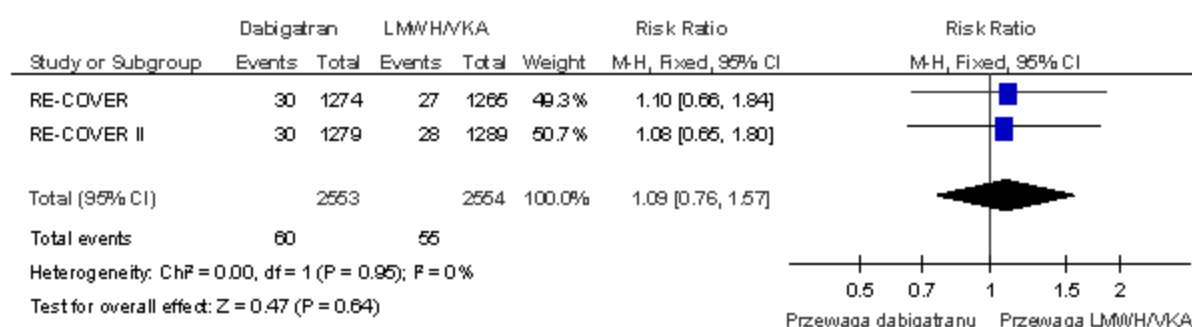
8.17.1 Dabigatran vs LMWH/VKA

8.17.1.1 Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ

Tab. 82 Porównanie skuteczności dabigatranu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ

Badanie	Dabigatran			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
RE-COVER	30	1274	2,4	27	1265	2,1	0,708	1,09 (0,76; 1,57) p=0,64	-
RE-COVER II	30	1279	2,3	28	1289	2,2	0,768		

Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ (miara RR)

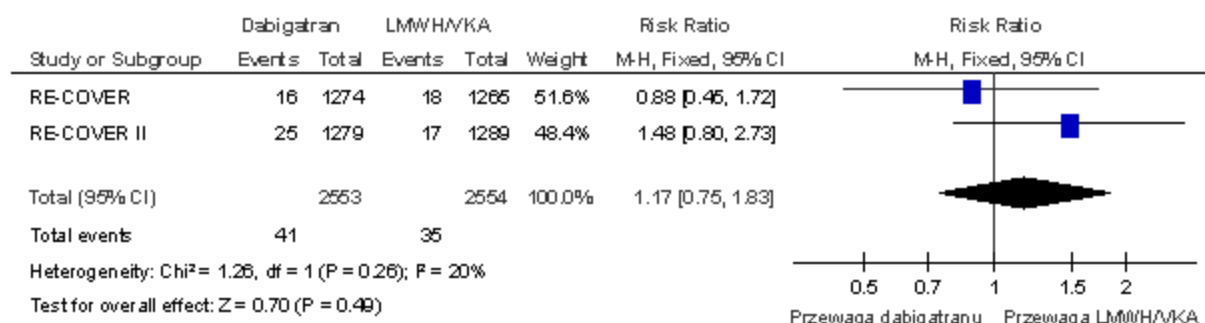


8.17.1.2 Objawowa zakrzepica żył głębokich

Tab. 83 Porównanie skuteczności dabigatranu z LMWH/VKA: objawowa zakrzepica żył głębokich

Badanie	Dabigatran			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
RE-COVER	16	1274	1,3	18	1265	1,4	0,714	1,17 (0,75; 1,83) p=0,49	-
RE-COVER II	25	1279	2	17	1289	1,3	0,204		

Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: objawowa zakrzepica żył głębokich (miara RR)

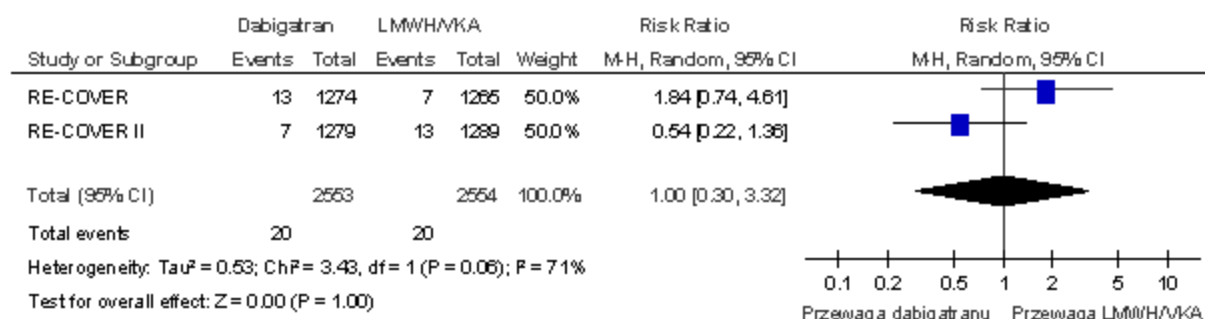


8.17.1.3 Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Tab. 84 Porównanie skuteczności dabigatranu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Badanie	Dabigatran			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
RE-COVER	13	1274	1	7	1265	0,6	0,183	1,00 (0,30; 3,32)	-
RE-COVER II	7	1279	0,5	13	1289	1	0,184	p=1,00 I ² =71%	

Ryc. 15 Metaanaliza skuteczności dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem (miara RR)



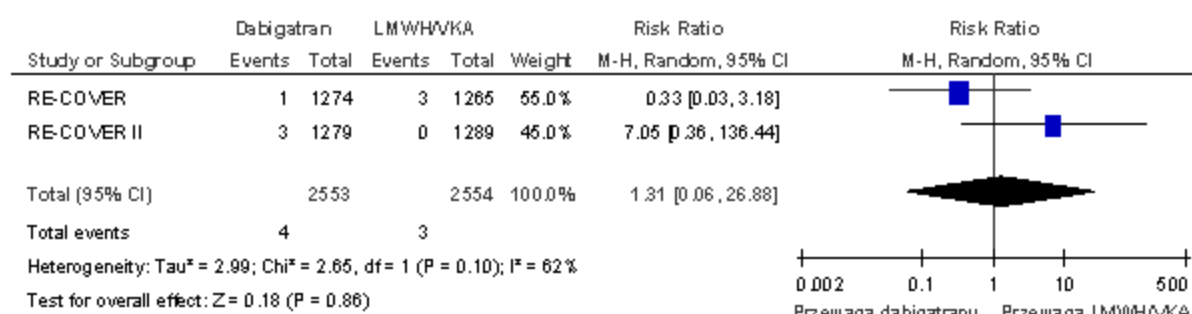
8.17.1.4 Zgon związany z ŻChZZ

Tab. 85 Porównanie skuteczności dabigatranu z LMWH/VKA: zgon związany z ŻChZZ

Badanie	Dabigatran			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
RE-COVER	1	1274	0,1	3	1265	0,2	0,314	1,31 (0,06; 26,88)	-
RE-COVER II*	3	1279	0,2	0	1289	0	0,082	p=0,86 I ² =62%	

*punkt końcowy zdefiniowany jako zgony związane z zatorowością płucną

Ryc. 16 Metaanaliza skuteczności dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: zgon z wiązany z ŻChZZ (miara RR)

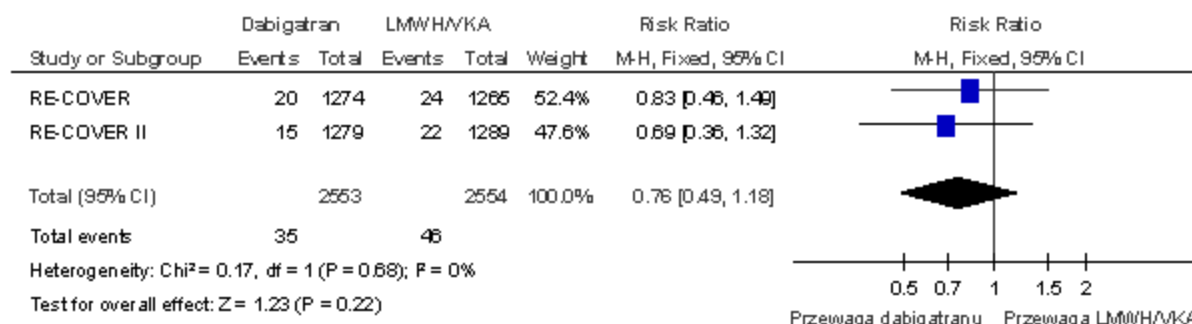


8.17.1.5 Poważne krwawienie

Tab. 86 Porównanie bezpieczeństwa dabigatranu z LMWH/VKA: poważne krwawienie

Badanie	Dabigatran			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
RE-COVER	20	1274	1,6	24	1265	1,9	0,527	0,76 (0,49; 1,18)	-
RE-COVER II	15	1279	1,2	22	1289	1,7	0,256	p=0,22	

Ryc. 17 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: poważne krwawienie (miara RR)

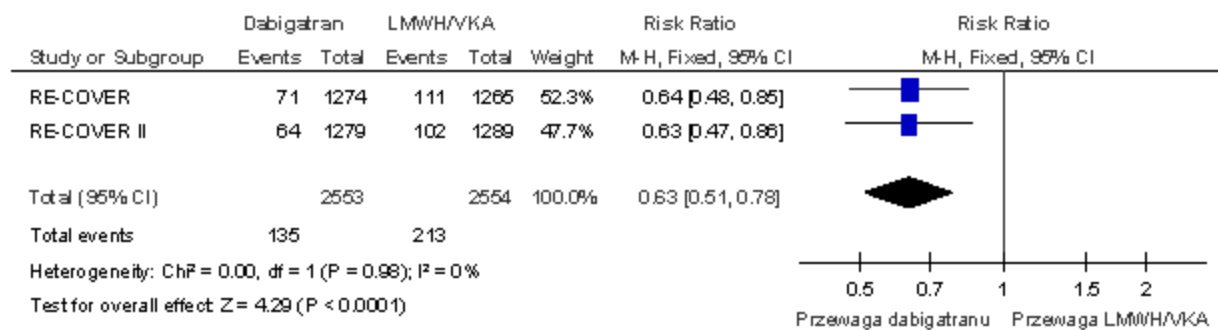


8.17.1.6 Poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

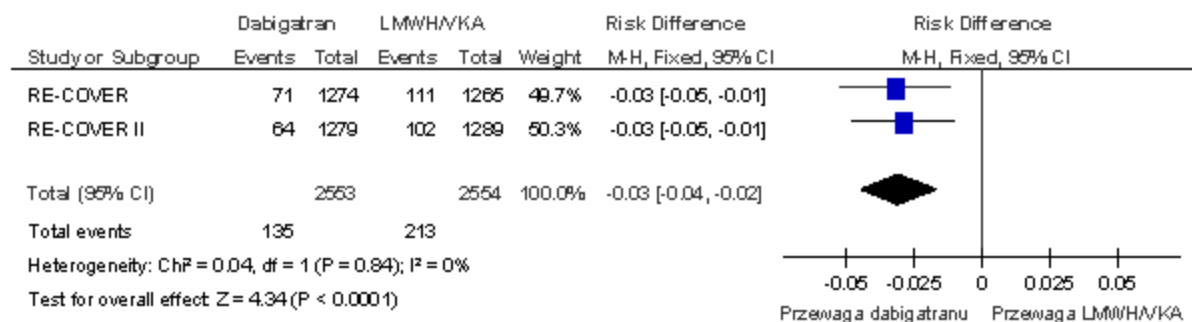
Tab. 87 Porównanie bezpieczeństwa dabigatranu z LMWH/VKA: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Badanie	Dabigatran			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
RE-COVER	71	1274	5,6	111	1265	8,8	0,002	0,63 (0,51; 0,78)	-0,03 [-0,04; -
RE-COVER II	64	1279	5,0	102	1289	7,9	0,003	p<0,0001	0,02) p<0,0001

Ryc. 18 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie (miara RR)



Ryc. 19 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie (miara RD)



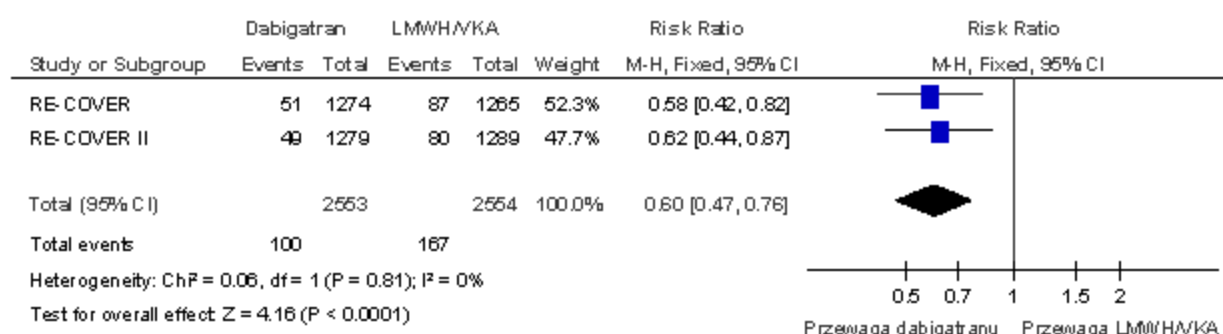
8.17.1.7 Klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Tab. 88 Porównanie bezpieczeństwa dabigatranu z LMWH/VKA: klinicznie istotne mniejsze krwawienie

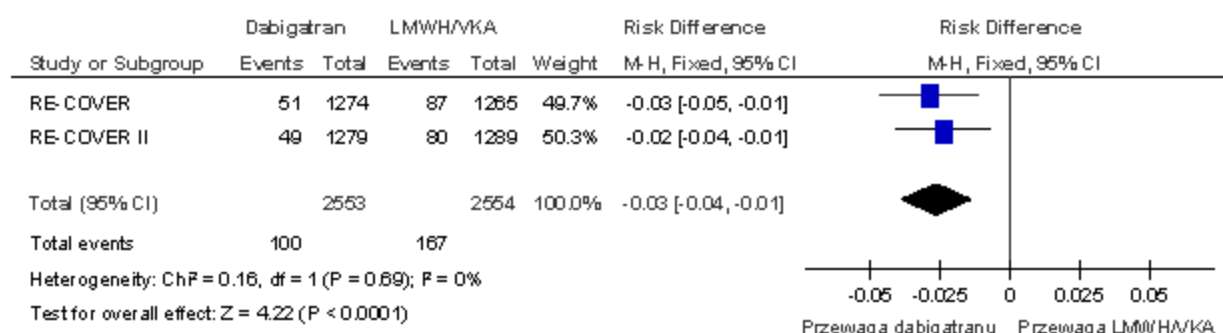
Badanie	Dabigatran			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
RE-COVER	51*	1274	4	87*	1265	6,9	0,001	0,60 (0,47; 0,87) p<0,0001	-0,03 (-0,04; -0,01) p<0,0001
RE-COVER II	49*	1279	3,8	80*	1289	6,2	0,006		

*obliczone jako różnica liczby poważnych krwawień lub klinicznie istotnych krwawień i liczby poważnych krwawień

Ryc. 20 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: klinicznie istotne mniejsze krwawienie (miarą RR)



Ryc. 21 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: klinicznie istotne mniejsze krwawienie (miarą RD)

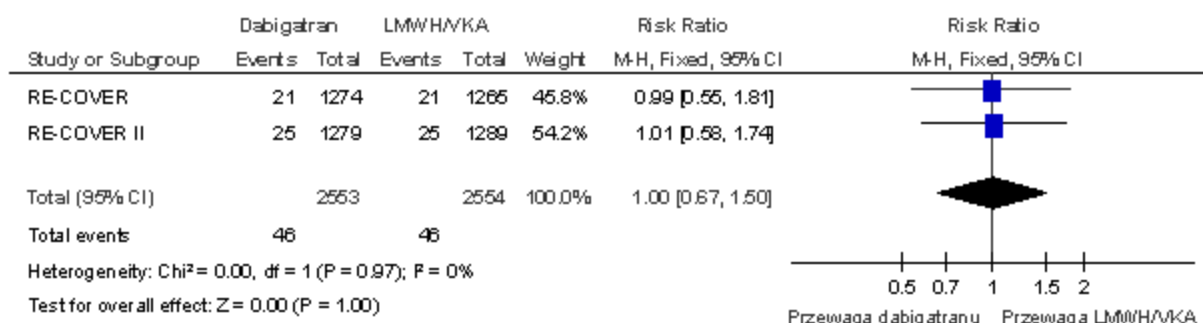


8.17.1.8 Zgon z dowolnej przyczyny

Tab. 89 Porównanie bezpieczeństwa dabigatranu z LMWH/VKA: zgon z dowolnej przyczyny

Badanie	Dabigatran			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
RE-COVER	21	1274	1,6	21	1265	1,7	0,982	1,00 (0,67; 1,50) p=1,00	-
RE-COVER II	25	1279	2,0	25	1289	1,9	0,978		

Ryc. 22 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: zgon z dowolnej przyczyny (miara RR)

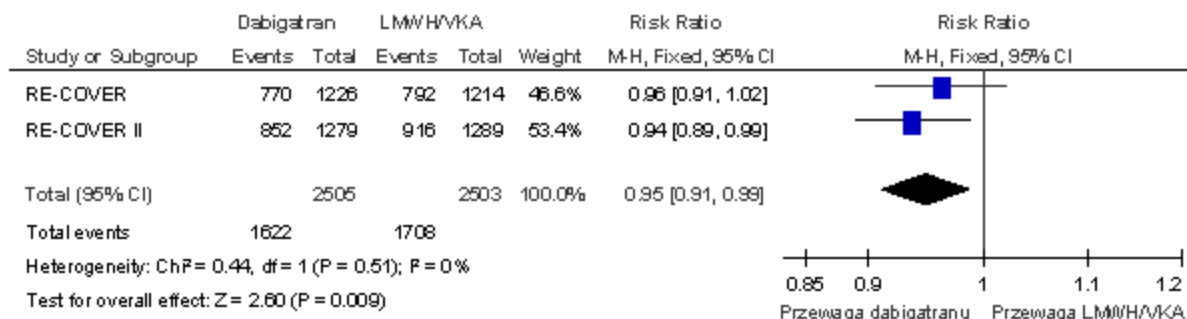


8.17.1.9 Zdarzenie niepożądane

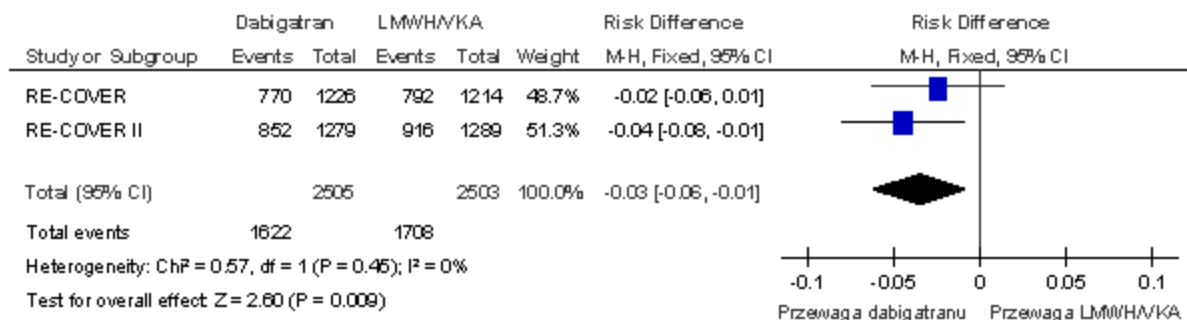
Tab. 90 Porównanie bezpieczeństwa dabigatranu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane

Badanie	Dabigatran			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
RE-COVER	770	1226	62,8	792	1214	65,2	0,211	0,95 (0,91; 0,99) p=0,009	-0,03 (-0,06; -0,01) p=0,009
RE-COVER II	852	1279	66,6	916	1289	71,1	0,015		

Ryc. 23 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane (miara RR)



Ryc. 24 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane (miara RD)

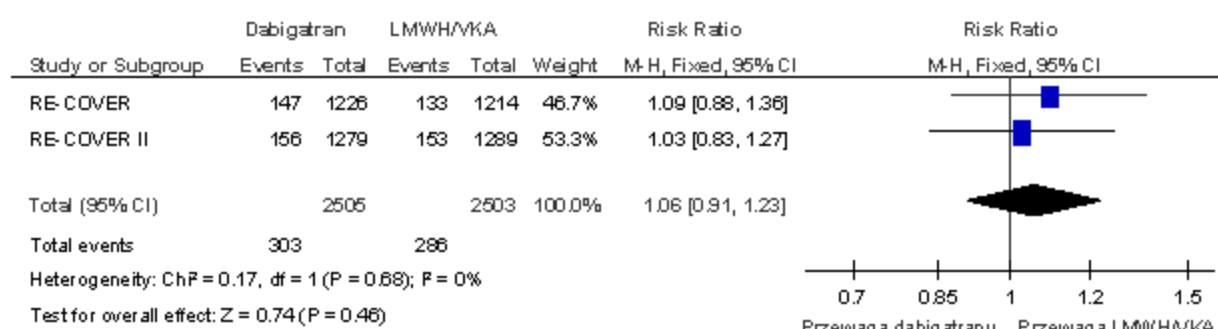


8.17.1.10 Ciężkie zdarzenie niepożądane

Tab. 91 Porównanie bezpieczeństwa dabigatranu z LMWH/VKA: ciężkie zdarzenie niepożądane

Badanie	Dabigatran			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
RE-COVER	147	1226	12,0	133	1214	11,0	0,423	1,06 (0,91; 1,23) p=0,46	-
RE-COVER II	156	1279	12,2	153	1289	11,9	0,799		

Ryc. 25 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: ciężkie zdarzenie niepożądane (miara RR)

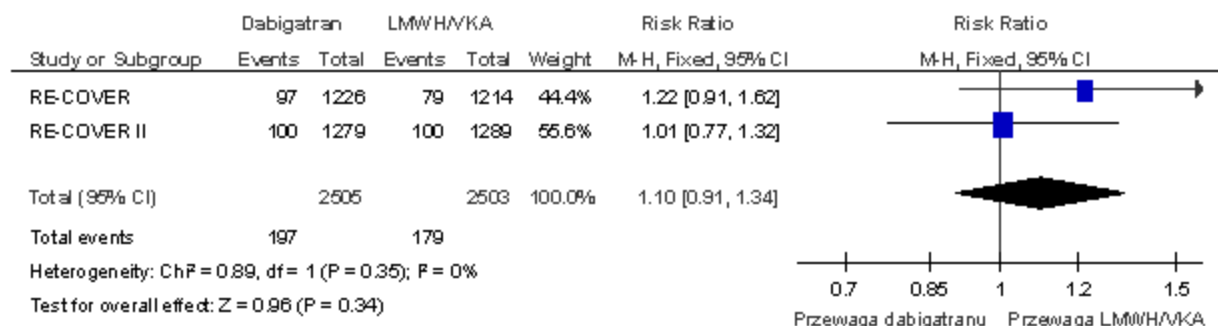


8.17.1.11 Zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia

Tab. 92 Porównanie bezpieczeństwa dabigatranu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane prowadzącego do trwałego zaprzestania leczenia

Badanie	Dabigatran			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
RE-COVER	97	1226	7,9	79	1214	6,5	0,18	1,10 (0,91; 1,34) p=0,34	-
RE-COVER II	100	1279	7,8	100	1289	7,8	0,954		

Ryc. 26 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia (miara RR)



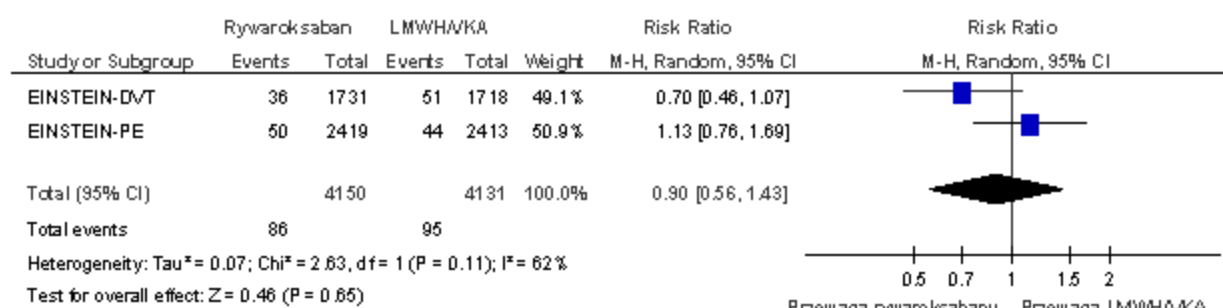
8.17.2 Rywaroksaban vs LMWH/VKA

8.17.2.1 Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ

Tab. 93 Porównanie skuteczności rywaroksabanu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ

Badanie	Rywaroksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
EINSTEIN-DVT	36	1731	2,1	51	1718	3,0	0,096	0,90 (0,56; 1,43) p=0,65 I ² =62%	-
EINSTEIN-PE	50	2419	2,1	44	2413	1,8	0,540		

Ryc. 27 Metaanaliza skuteczności rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ (miara RR)

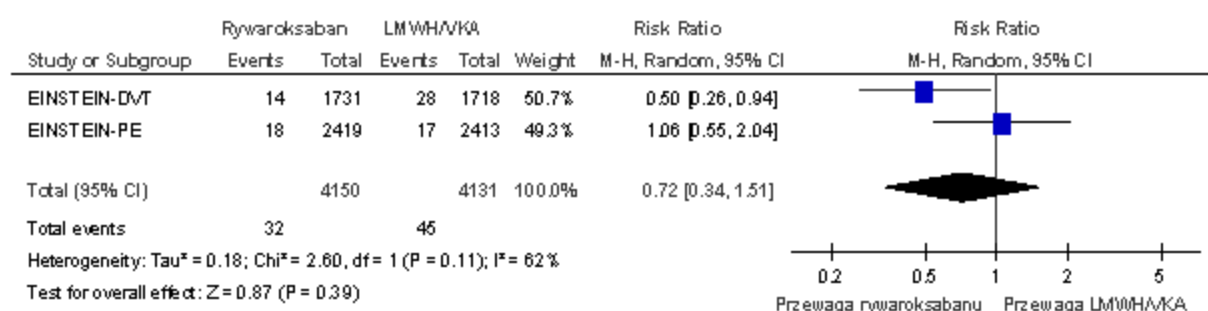


8.17.2.2 Objawowa zakrzepica żył głębokich

Tab. 94 Porównanie skuteczności rywaroksabanu z LMWH/VKA: objawowa zakrzepica żył głębokich

Badanie	Rywaroksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
EINSTEIN-DVT	14	1731	0,8	28	1718	1,6	0,028	0,72 (0,34; 1,51) p=0,39 I ² =62%	-
EINSTEIN-PE	18	2419	0,7	17	2413	0,7	0,871		

Ryc. 28 Metaanaliza skuteczności rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: objawowa zakrzepica żył głębokich (miara RR)

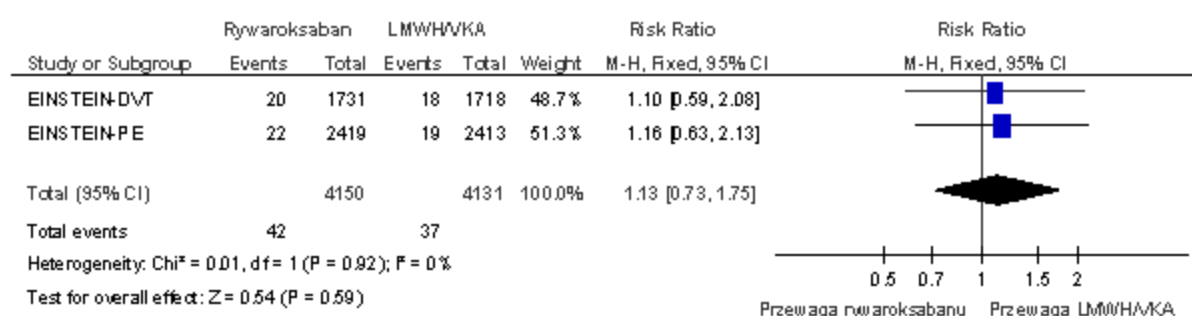


8.17.2.3 Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Tab. 95 Porównanie skuteczności rywaroksabanu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Badanie	Rywaroksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
EINSTEIN-DVT	20	1731	1,2	18	1718	1	0,762	1,13 (0,73; 1,75) p=0,59	-
EINSTEIN-PE	22	2419	0,9	19	2413	0,8	0,644		-

Ryc. 29 Metaanaliza skuteczności rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem (miara RR)

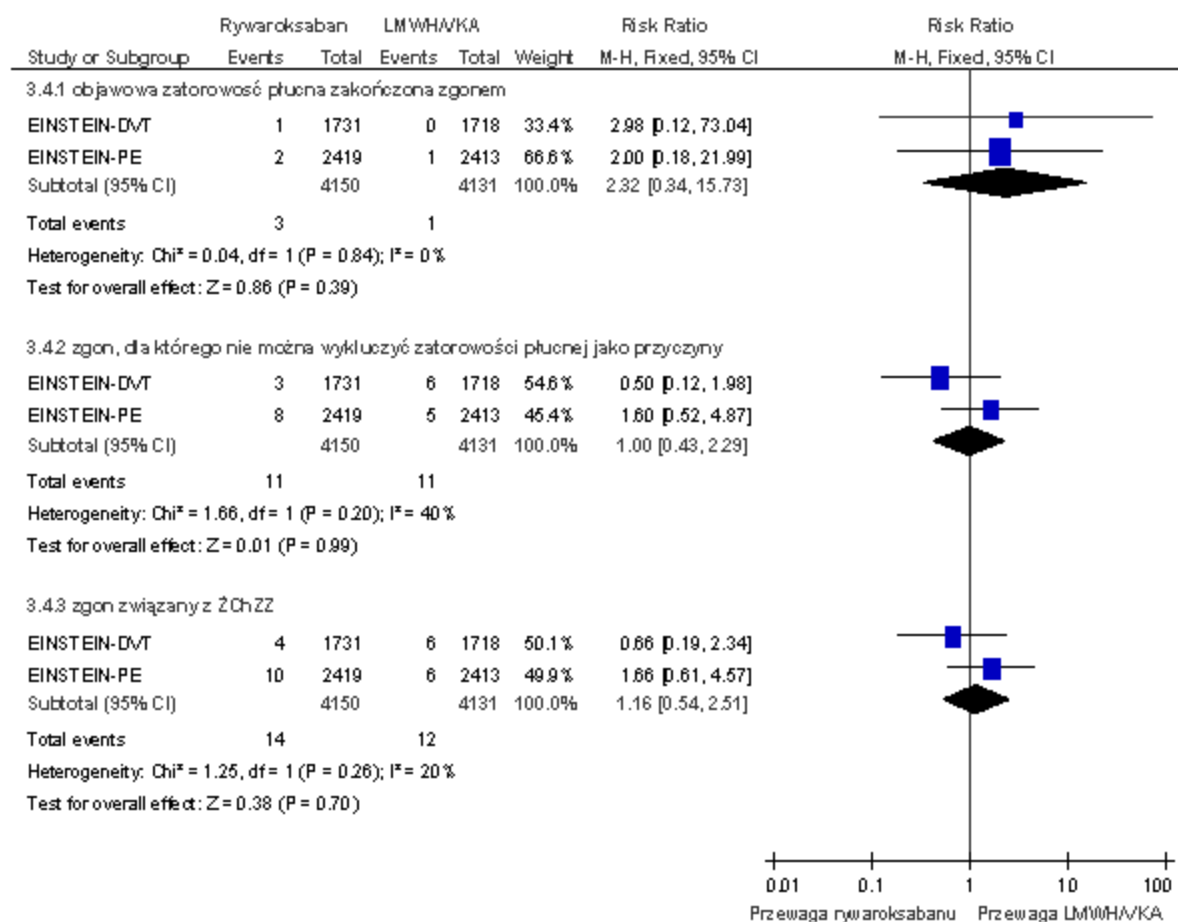


8.17.2.4 Objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem

Tab. 96 Porównanie skuteczności rywaroksabanu z LMWH/VKA: zgon związany z ŻChZZ

Badanie	Rywaroksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem									
EINSTEIN-DVT	1	1731	0,1	0	1718	0	0,319	2,32 (0,34; 15,73) p=0,39	-
EINSTEIN-PE	2	2419	0,1	1	2413	<0,1	0,565		-
Zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny									
EINSTEIN-DVT	3	1731	0,2	6	1718	0,3	0,311	1,00 (0,43; 2,29) p=0,99	-
EINSTEIN-PE	8	2419	0,3	5	2413	0,2	0,407		-
Zgon związany z ŻChZZ									
EINSTEIN-DVT	4	1731	0,2	6	1718	0,3	0,519	1,16 (0,54; 2,51) p=0,70	-
EINSTEIN-PE	10	2419	0,4	6	2413	0,2	0,319		-

Ryc. 30 Metaanaliza skuteczności rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: zgon związany z ŻChZZ (miara RR)

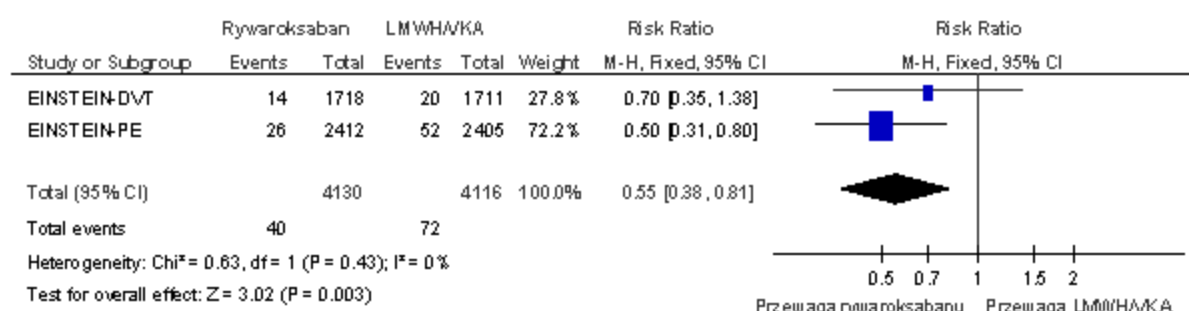


8.17.2.5 Poważne krwawienie

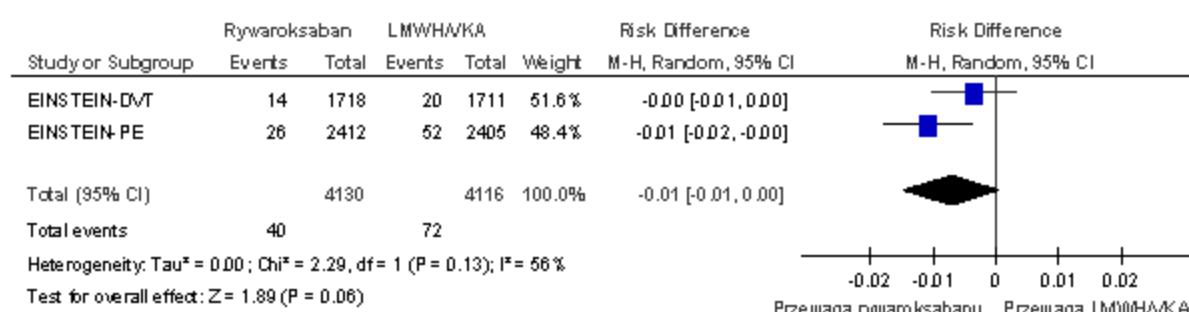
Tab. 97 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienie

Badanie	Rywaroksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
EINSTEIN-DVT	14	1718	0,8	20	1711	1,2	0,296	0,55 (0,31; 0,80) p=0,003	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,06 I ² =6,0%
EINSTEIN-PE	26	2412	1,1	52	2405	2,2	0,003		

Ryc. 31 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: poważne krwawienie (miara RR)



Ryc. 32 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: poważne krwawienie (miara RD)

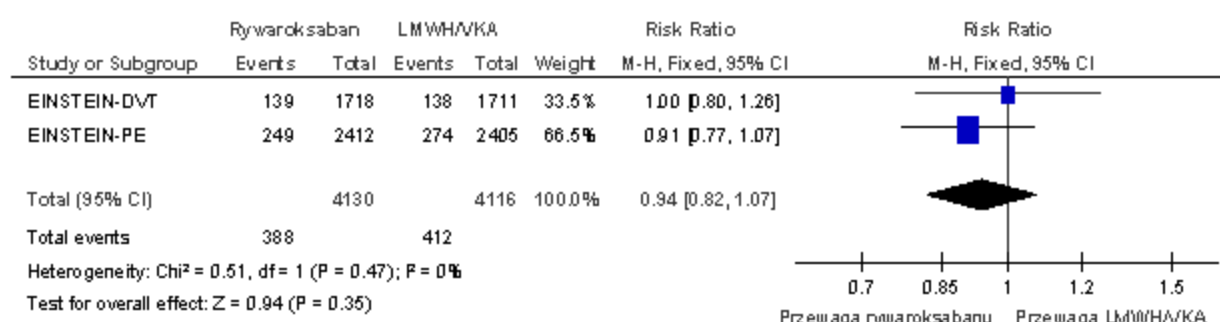


8.17.2.6 Poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Tab. 98 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Badanie	Rywaroksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
EINSTEIN-DVT	139	1718	8,1	138	1711	8,1	0,978	0,94 (0,82; 1,07) p=0,35	-
EINSTEIN-PE	249	2412	10,3	274	2405	11,4	0,233		

Ryc. 33 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie (miara RR)

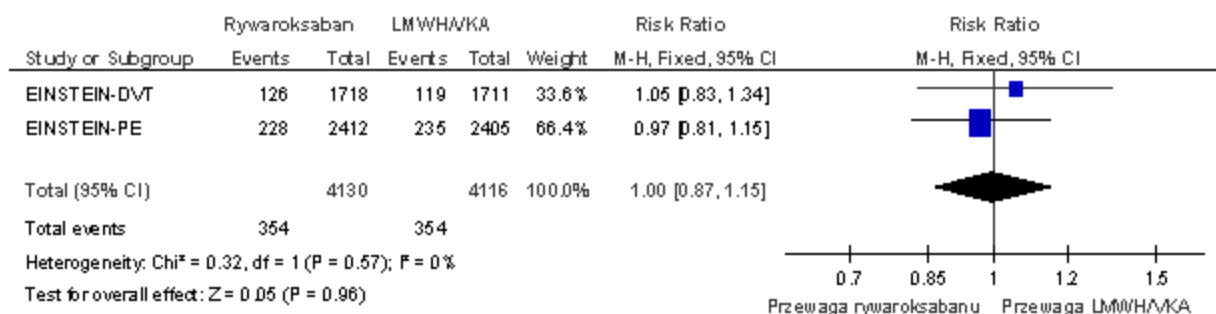


8.17.2.7 Klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Tab. 99 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z LMWH/VKA: klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Badanie	Ryw aroksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
EINSTEIN-DVT	126	1718	7,3	119	1711	7,0	0,667	1,00 (0,87; 1,15) p=0,96	-
EINSTEIN-PE	228	2412	9,5	235	2405	9,8	0,708		

Ryc. 34 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: klinicznie istotne mniejsze krwawienie (miara RR)

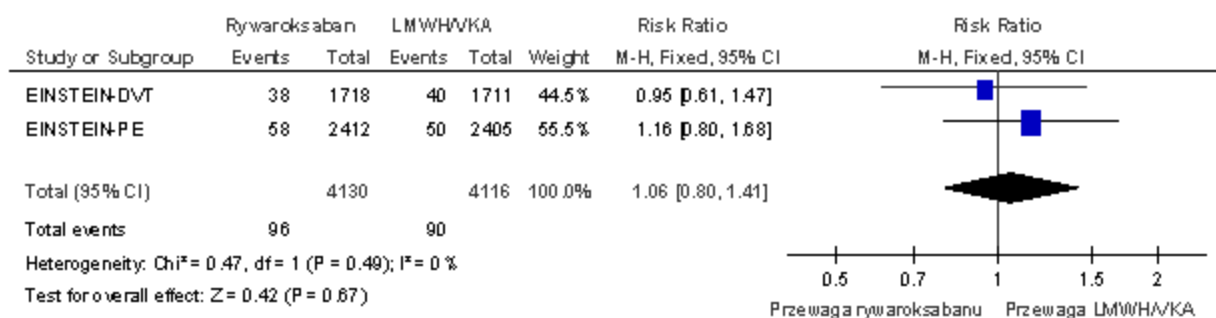


8.17.2.8 Zgon z dowolnej przyczyny

Tab. 100 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z LMWH/VKA: zgon z dowolnej przyczyny

Badanie	Ryw aroksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
EINSTEIN-DVT	38	1718	2,2	40	1711	2,3	0,805	1,06 (0,80; 1,41) p=0,67	-
EINSTEIN-PE	58	2412	2,4	50	2405	2,1	0,445		

Ryc. 35 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: zgon z dowolnej przyczyny (miara RR)

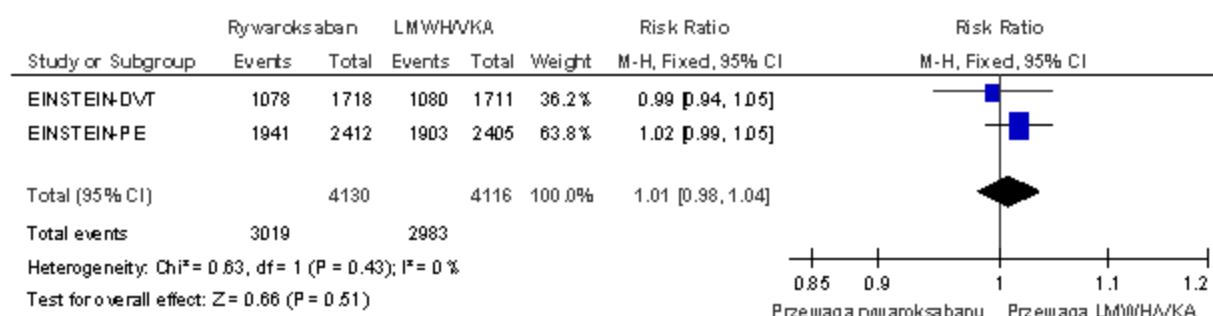


8.17.2.9 Zdarzenie niepożądane

Tab. 101 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane

Badanie	Ryw aroksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
EINSTEIN-DVT	1078	1718	62,7	1080	1711	63,1	0,821	1,01 (0,98; 1,04) p=0,51	-
EINSTEIN-PE	1941	2412	80,5	1903	2405	79,1	0,245		

Ryc. 36 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane (miara RR)



8.17.2.10 Ciężkie zdarzenie niepożądane

Tab. 102 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z LMWH/VKA: ciężkie zdarzenie niepożądane

Badanie	Ryw aroksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
EINSTEIN-DVT	201	1718	11,7	233	1711	13,6	0,091	0,95 (0,81; 1,10) p=0,48 I ² =56%	-
EINSTEIN-PE	476	2412	19,7	470	2405	19,5	0,867		

Ryc. 37 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: ciężkie zdarzenie niepożądane (miara RR)

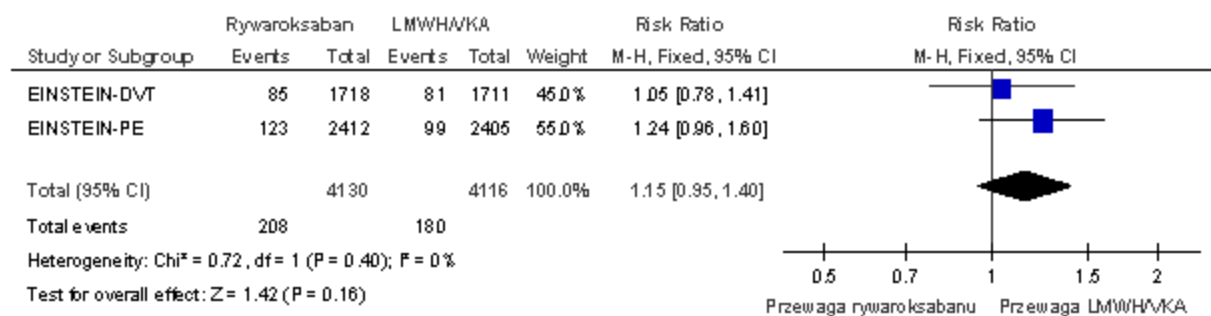


8.17.2.11 Zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia

Tab. 103 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia

Badanie	Rywaroksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
EINSTEIN-DVT	85	1718	4,9	81	1711	4,7	0,771	1,15 (0,95; 1,40) p=0,16	-
EINSTEIN-PE	123	2412	5,1	99	2405	4,1	0,104		

Ryc. 38 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia (miara RR)



8.17.3 LMWH vs LMWH/VKA

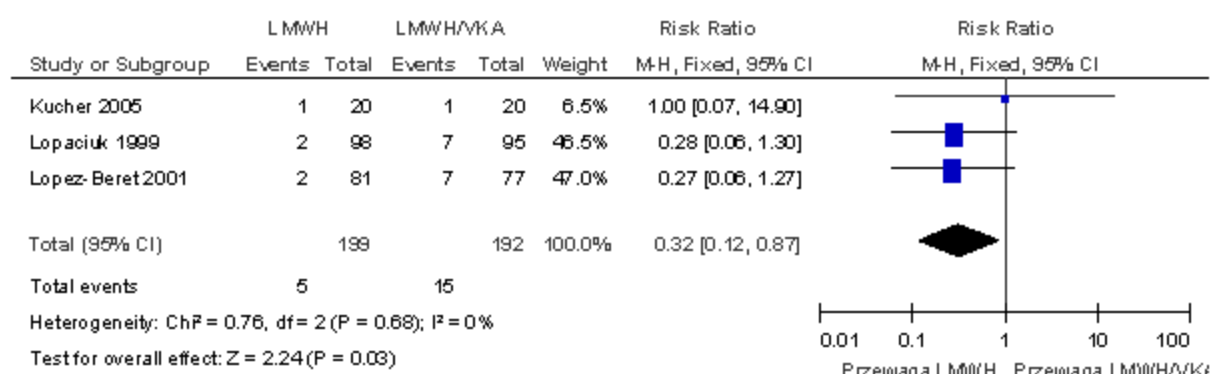
8.17.3.1 Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ

Tab. 104 Porównanie skuteczności LMWH z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ

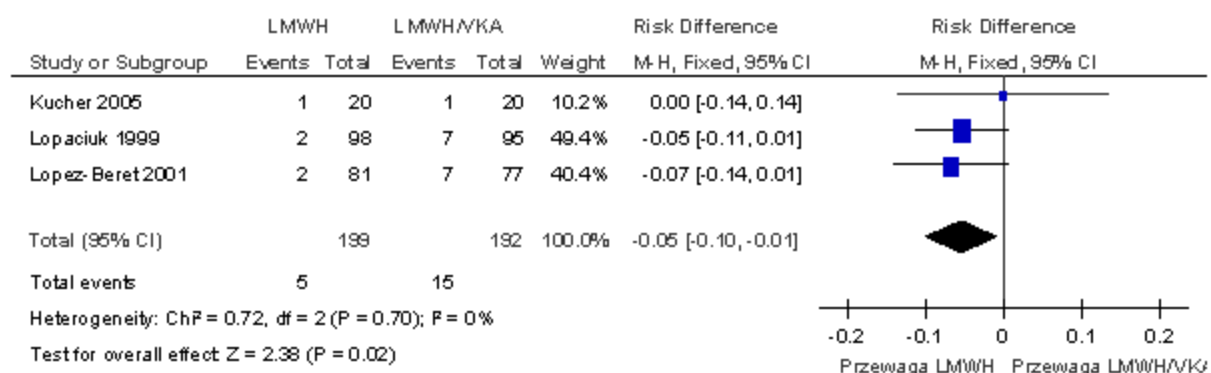
Badanie	LMWH			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Kucher 2005	1	20	5,0	1	20	5,0	1	0,32 (0,12; 0,87) p=0,03	-0,05 (-0,10; -0,01) p=0,02
Lopaciuk 1999	2	98	2,0	7	95	7,4	0,097		
Lopez-Beret 2001*	2	81	2,5	7	77	9,1	0,092		

*punkt końcowy zdefiniowany jako nawrót objawowej zakrzepicy żył głębokich

Ryc. 39 Metaanaliza skuteczności LMWH w porównaniu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ (miara RR)



Ryc. 40 Metaanaliza skuteczności LMWH w porównaniu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ (miara RD)



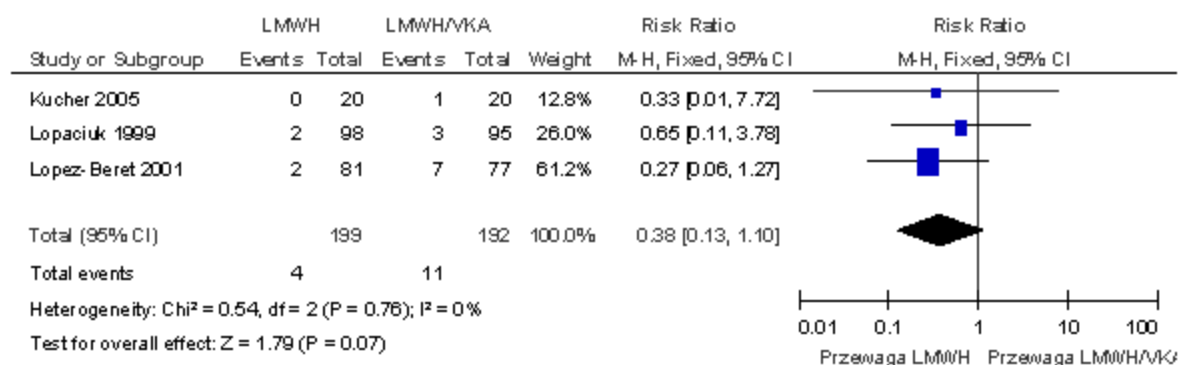
8.17.3.2 Objawowa zakrzepica żył głębokich

Tab. 105 Porównanie skuteczności LMWH z LMWH/VKA: objawowa zakrzepica żył głębokich

Badanie	LMWH			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Kucher 2005	0	20	0	1	20	5,0	1	0,38 (0,13; 1,10)	-
Lopaciuk 1999	2	98	2,0	3	95	3,2			
Lopez-Beret 2001	2	81	2,5	7	77	9,1			

p=0,07

Ryc. 41 Metaanaliza skuteczności LMWH w porównaniu z LMWH/VKA: objawowa zakrzepica żył głębokich (miara RR)

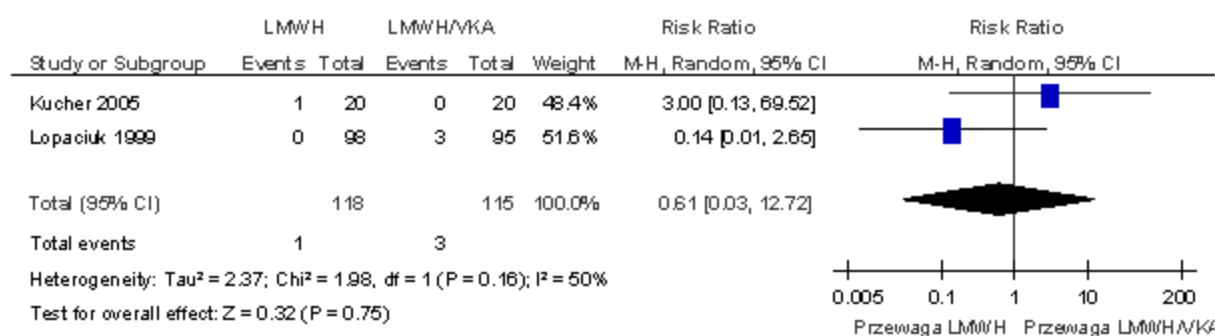


8.17.3.3 Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Tab. 106 Porównanie skuteczności LMWH z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Badanie	LMWH			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Kucher 2005	1	20	5,0	0	20	0	1	0,61 (0,03; 12,72) p=0,75	-
Lopaciuk 1999	0	98	0	3	95	3,2	0,117	I ² =50%	-

Ryc. 42 Metaanaliza skuteczności LMWH w porównaniu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem (miara RR)



8.17.3.4 Zgon związany z ŻChZZ

Tab. 107 Porównanie skuteczności LMWH z LMWH/VKA: zgon związany z ŻChZZ

Badanie	LMWH			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Lopaciuk 1999*	0	98	0	1	95	1,1	0,492	0,32 (0,01; 7,84) p=0,49	-

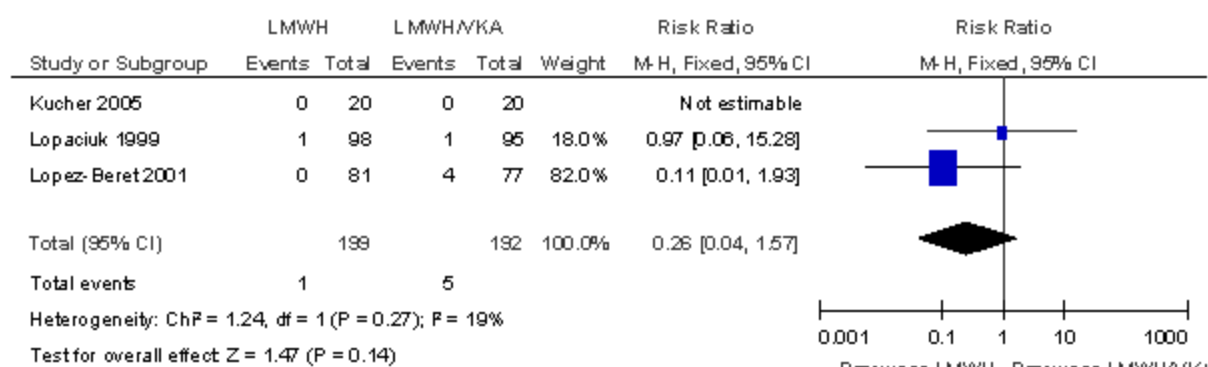
*punkt końcowy zdefiniowany jako zatorowość płucna zakończona zgonem

8.17.3.5 Poważne krwawienie

Tab. 108 Porównanie bezpieczeństwa LMWH z LMWH/VKA: poważne krwawienie

Badanie	LMWH			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Kucher 2005	0	20	0	0	20	0	-	0,26 (0,04; 1,57) p=0,14	-
Lopaciuk 1999	1	98	1,0	1	95	1,1	1		
Lopez-Beret 2001	0	81	0	4	77	5,2	0,054		

Ryc. 43 Metaanaliza bezpieczeństwa LMWH w porównaniu z LMWH/VKA: poważne krwawienie (miara RR)

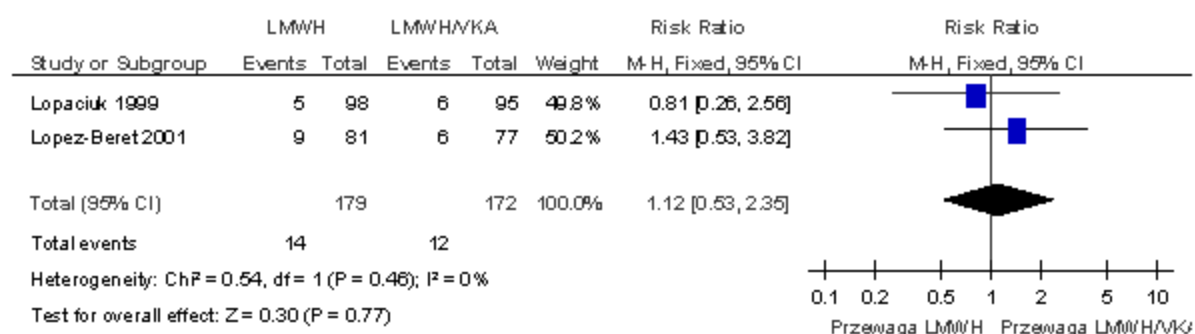


8.17.3.6 Zgon z dowolnej przyczyny

Tab. 109 Porównanie bezpieczeństwa LMWH z LMWH/VKA: zgon z dowolnej przyczyny

Badanie	LMWH			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Lopaciuk 1999	5	98	5,1	6	95	6,3	0,765	1,12 (0,53; 2,35) p=0,77	-
Lopez-Beret 2001	9	81	11,1	6	77	7,8	0,591		

Ryc. 44 Metaanaliza bezpieczeństwa LMWH w porównaniu z LMWH/VKA: zgon z dowolnej przyczyny (miara RR)



8.18 Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

8.18.1 Dabigatran vs placebo

Tab. 110 Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu z placebo na podstawie badania RE-SONATE

Punkt końcowy	Dabigatran			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ lub zgon z nieznaney przyczyny	3	681	0,4	37	662	5,6	<0,001	0,08 (0,02; 0,25) p<0,0001	-0,05 (-0,07; -0,03) p<0,0001
objawowa zakrzepica żył głębokich	2	681	0,3	22	662	3,3	<0,001	0,09 (0,02; 0,37) p=0,001	-0,03 (-0,04; -0,02) p<0,0001
objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	1	681	0,1	14	662	2,1	<0,001	0,07 (0,01; 0,53) p=0,01	-0,02 (-0,03; -0,01) p=0,0007
objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem	0	681	0	0	662	0	-	-	-
poważne krwawienie	2	684	0,3	0	659	0	0,5	4,82 (0,23; 100,16) p=0,31	-
poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	36	684	5,3	12	659	1,8	0,001	2,89 (1,52; 5,51) p=0,001	0,03 (0,01; 0,05) p=0,0006
klinicznie istotne mniejsze krwawienie*	34	684	5	12	659	1,8	0,001	2,73 (1,43; 5,23) p=0,002	0,03 (0,01; 0,05) p=0,001
zdarzenie niepożądane	346	684	50,6	324	659	49,2	0,603	1,03 (0,92; 1,15) p=0,6	-
ciężkie zdarzenie niepożądane	47	684	6,9	60	659	9,1	0,131	0,75 (0,52; 1,09) p=0,13	-
zdarzenie niepożądane prowadzące do	50	684	7,3	81	659	12,3	0,002	0,59 (0,43; 0,83) p=0,002	-0,05 (-0,08; -0,02) p=0,002

trwałego zaprzestania leczenia

*obliczone jako różnica liczby poważnych krwawień lub klinicznie istotnych krwawień i liczby poważnych krwawień

8.18.2 Rywaroksaban vs placebo

Tab. 111 Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu z placebo na podstawie badania EINSTEIN-EXT

Punkt końcowy	Rywaroksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
nawrót objawowej ŻChZZ	8	602	1,3	42	594	7,1	<0,001	0,19 (0,09; 0,40) p<0,0001	-0,06 (-0,08; -0,03) p<0,0001
objawowa zakrzepica żył głębokich	5	602	0,8	31	594	5,2	<0,001	0,16 (0,06; 0,41) p=0,0001	-0,04 (-0,06; -0,02) p<0,0001
objawowa zatorowość płucna nie zakończona zgonem	2	602	0,3	13	594	2,2	0,004	0,15 (0,03; 0,67) p=0,01	-0,02 (-0,03; -0,01) p=0,004
objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem	0	602	0	1	594	0,2	0,497	0,33 (0,01; 8,06) p=0,50	-
zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny	1	602	0,2	0	594	0,0	1	2,96 (0,12; 72,52) p=0,51	-
zgon związany z ŻChZZ*	1	602	0,2	1	594	0,2	1	0,99 (0,06; 15,74) p=0,99	-
poważne krwawienie	36	598	6	7	590	1,2	<0,001	5,07 (2,28; 11,31) p<0,0001	0,05 (0,03; 0,07) p<0,0001
klinicznie istotne mniejsze krwawienie	32	598	5,4	7	590	1,2	<0,001	4,51 (2,01; 10,14) p=0,0003	0,04 (0,02; 0,06) p<0,0001
zgon z dowolnej przyczyny	1	598	0,2	2	590	0,3	0,622	0,49 (0,04; 5,43) p=0,56	-

*suma zdarzeń: „objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem” i „zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny”

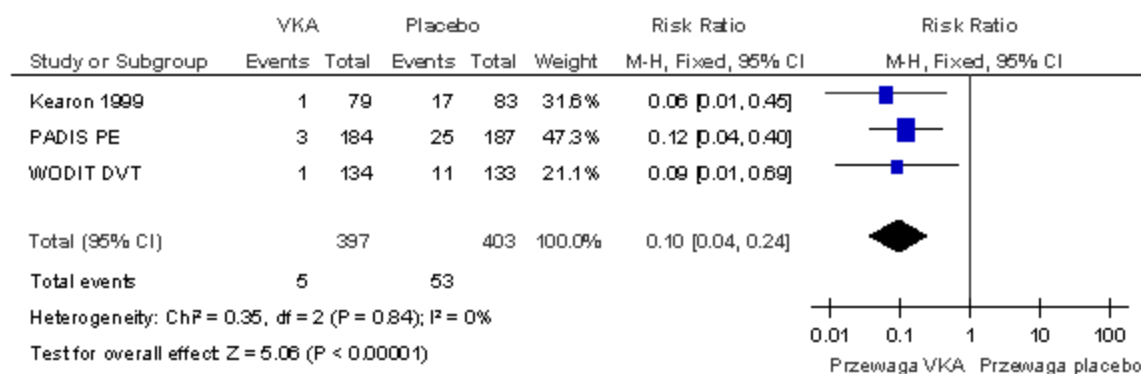
8.18.3 VKA vs placebo

8.18.3.1 Nawrót objawowej ŻChZZ

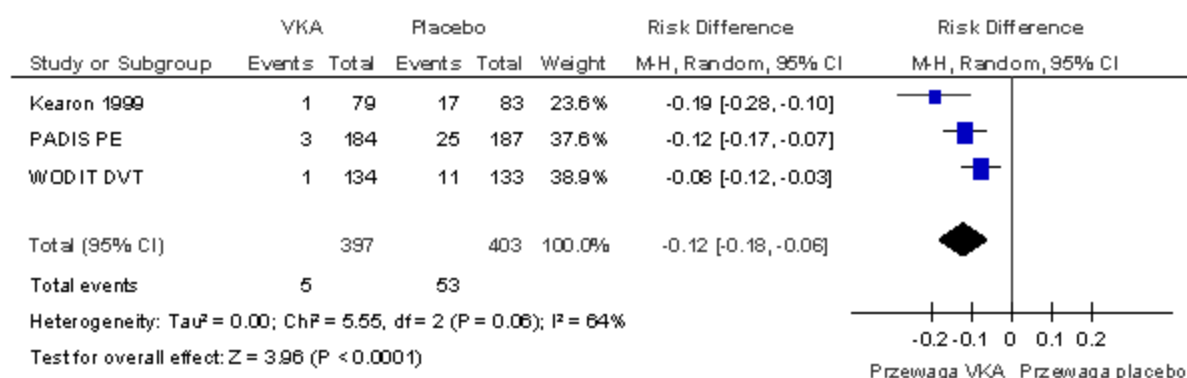
Tab. 112 Porównanie skuteczności VKA z placebo: nawrót objawowej ŻChZZ

Badanie	VKA			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Kearon 1999	1	79	1,3	17	83	20,5	<0,001	0,10 (0,04; 0,24) p<0,0001	-0,12 [-0,18; -0,06] p<0,0001 I ² =64%
PADIS PE	3	184	1,6	25	187	13,4	<0,001		
WODIT DVT	1	134	0,7	11	133	8,3	0,003		

Ryc. 45 Metaanaliza skuteczności VKA w porównaniu z placebo: nawrót objawowej ŻChZZ (miara RR)



Ryc. 46 Metaanaliza skuteczności VKA w porównaniu z placebo: nawrót objawowej ŻChZZ (miara RD)

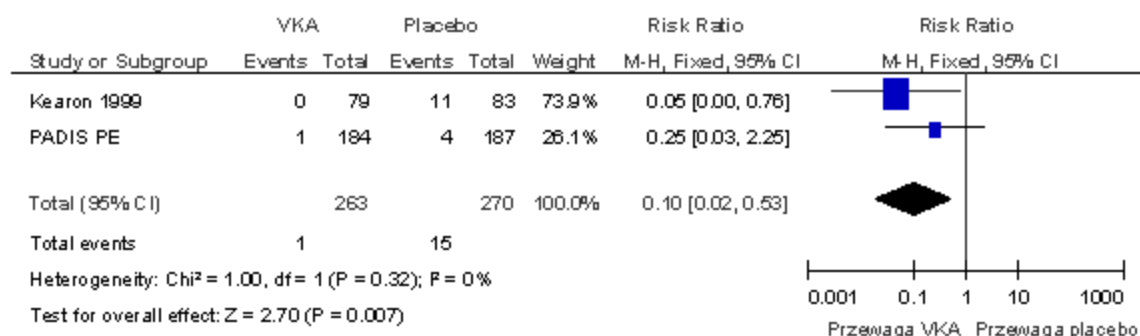


8.18.3.2 Objawowa zakrzepica żył głębokich

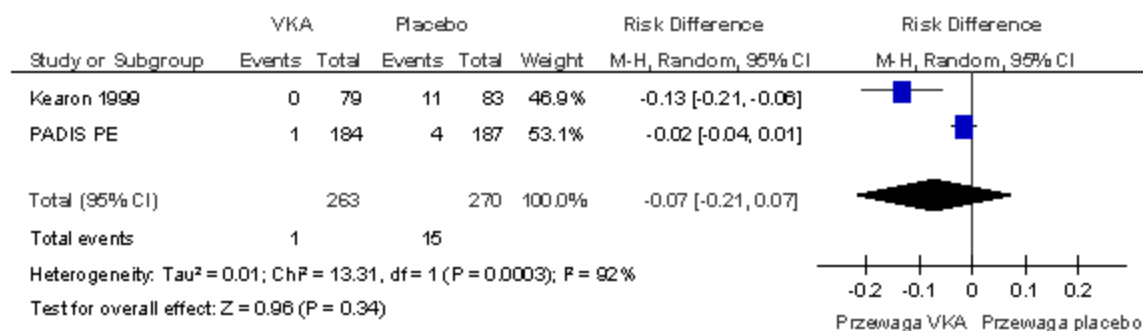
Tab. 113 Porównanie skuteczności VKA z placebo: objawowa zakrzepica żył głębokich

Badanie	VKA			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Kearon 1999	0	79	0	11	83	13,3	0,001	0,10 (0,02; 0,53) p=0,007	-0,07 (-0,21; 0,07) p=0,34 I ² =92%
PADIS PE	1	184	0,5	4	187	2,1	0,372		

Ryc. 47 Metaanaliza skuteczności VKA w porównaniu z placebo: objawowa zakrzepica żył głębokich (miara RR)



Ryc. 48 Metaanaliza skuteczności VKA w porównaniu z placebo: objawowa zakrzepica żył głębokich (miara RD)

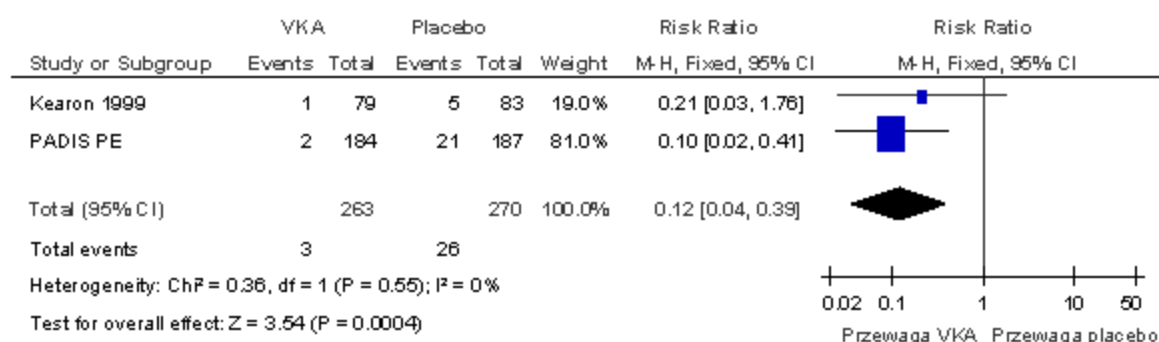


8.18.3.3 Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

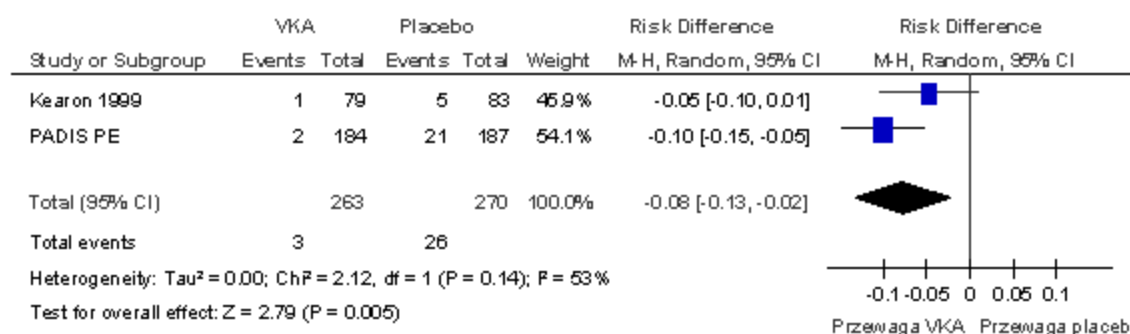
Tab. 114 Porównanie skuteczności VKA z placebo: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Badanie	VKA			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Kearon 1999	1	79	1,3	5	83	6,0	0,211	0,12 (0,04; 0,39) p=0,0004	-0,08 (-0,13; - 0,02) p=0,005 I ² =53%
PADIS PE	2	184	1,1	21	187	11,2	<0,001		

Ryc. 49 Metaanaliza skuteczności VKA w porównaniu z placebo: zatorowość płucna niezakończona zgonem (miara RR)



Ryc. 50 Metaanaliza skuteczności VKA w porównaniu z placebo: zatorowość płucna niezakończona zgonem (miara RD)



8.18.3.4 Zgon związany z ŻChZZ

Tab. 115 Porównanie skuteczności VKA z placebo: zgon związany z ŻChZZ

Badanie	VKA			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Kearon 1999*	0	79	0	1	83	1,2	1	0,35 (0,01; 8,47) p=0,52	-
PADIS PE*	0	184	0	0	187	0	-		
WODIT DVT	0	134	0	0	133	0	-		

*punkt końcowy zdefiniowany jako zatorowość płucna zakończona zgonem

Ryc. 51 Metaanaliza skuteczności VKA w porównaniu z placebo: zgon związany z ŻChZZ (miara RR)

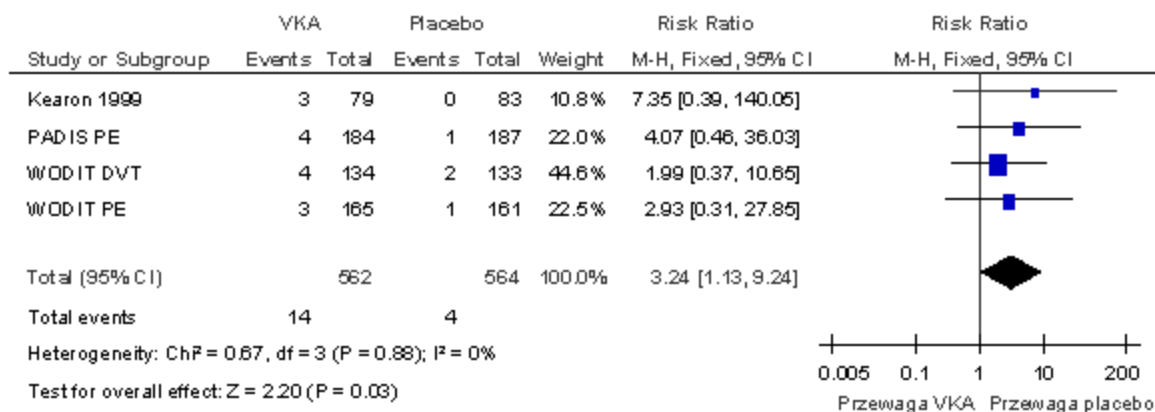


8.18.3.5 Poważne krwawienie

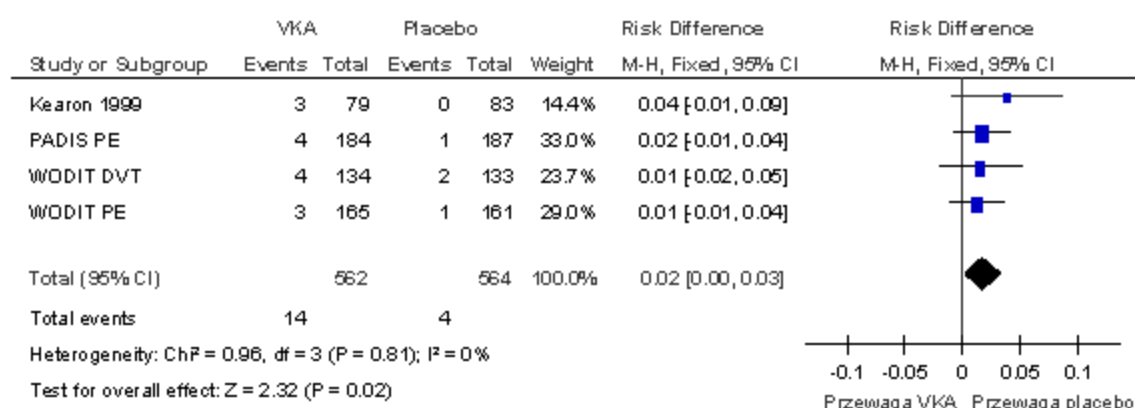
Tab. 116 Porównanie bezpieczeństwa VKA z placebo: poważne krwawienie

Badanie	VKA			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Kearon 1999	3	79	3,8	0	83	0	0,114	3,24 (1,13; 9,24) p=0,03	0,02 (0,00; 0,03) p=0,02
PADIS PE	4	184	2,2	1	187	0,5	0,212		
WODIT DVT	4	134	3	2	133	1,5	0,684		
WODIT PE	3	165	1,8	1	161	0,6	0,623		

Ryc. 52 Metaanaliza bezpieczeństwa VKA w porównaniu z placebo: poważne krwawienie (miara RR)



Ryc. 53 Metaanaliza bezpieczeństwa VKA w porównaniu z placebo: poważne krwawienie (miara RD)



8.18.3.6 Zgon z dowolnej przyczyny

Tab. 117 Porównanie bezpieczeństwa VKA z placebo: zgon z dowolnej przyczyny

Badanie	VKA			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%			
Kearon 1999	1	79	1,3	3	83	3,6	0,621	0,35 (0,04; 3,30) p=0,36	-

8.19 Metodyka metaanaliz sieciowych

8.19.1 Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Informacje dotyczące metodyki metaanalizy sieciowej pochodzą z publikacji Cohen 2015⁷, [redacted]

8.19.1.1 Strategia wyszukiwania

Do dnia 14 lipca 2014 r. przeszukano następujące bazy danych w celu identyfikacji badań pierwotnych kwalifikujących się do analizy:

- The Cochrane Library,
- Medline In-Process,
- OVID Medline,
- OVID Embase.

W procesie wyszukiwania korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (lata 2011-2013):

- *American Society of Hematology* (ASH)
- *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH)
- *European Hematology Society* (EHS).

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów, a także ekstrakcja danych z badań prowadzone były przez dwie osoby. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia lub przy udziale trzeciego badacza.

8.19.1.2 Kryteria kwalifikacji

Kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do NMA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 118 Kryteria kwalifikacji badań do metaanalizy sieciowej dot. leczenia ZŻG i ZP

Kryterium	Kryteria włączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z objawową potwierdzoną chorobą zakrzepowo-zatorową (ZŻG i/lub ZP), którzy przyjmowali terapię po ostrym zdarzeniu związanym z ŻChZZ Pacjenci otrzymujący leczenie w ramach profilaktyki ŻChZZ nie byli włączani do analizy.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> - apiksaban - dabigatran - ryw aroksaban - edoksaban
Komparator	warfaryna/VKA
Rodzaj badań	RCT, III faza, metoda podwójnie ślepej próby lub próby otwartej
Miary efektów	<ul style="list-style-type: none"> - ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ - poważne krwawienie - klinicznie istotne mniejsze krwawienie - poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie - zgon z dowolnej przyczyny
Data i język publikacji	Brak ograniczeń co do daty publikacji, kwalifikowano jedynie publikacje w języku angielskim

8.19.1.3 Ocena jakości zakwalifikowanych badań

Ocenę jakości badań zakwalifikowanych do NMA przeprowadzono w oparciu o metodologię przedstawioną przez NICE.⁴² W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd przeprowadzania), błąd detekcji, błąd utraty. Ocena jakości badań została przeprowadzona niezależnie przez dwóch badaczy. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia lub przy udziale trzeciego badacza.

8.19.1.4 Analiza statystyczna

W celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa badanych interwencji wykonano metaanalizę sieciową z podejściem bayesowskim za pomocą programu WinBUGS (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK). W celu estymacji punktowej dla wszystkich porównań wykonano 50 tys. symulacji. Miarą efektu w przeprowadzonej analizie było ryzyko względne (*relative risk, RR*). Estymacja punktowa reprezentowała medianę rozkładu *a posteriori* wraz z 95-procentowym przedziałem wiarygodności (CrI, ang. *credible interval*). Przedział wiarygodności jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności.

W analizie zastosowano zarówno model z efektami stałymi, jak i model z efektami losowymi. Jednakże, zaprezentowano jedynie wyniki z zastosowaniem modelu z efektami stałymi, gdyż taki model dawał najniższą wartość parametru DIC (ang. *deviance information criterion*), który uwzględnia złożoność modelu i adekwatność dopasowania. Ponadto sieć dowodów w metaanalizie zawierała za mało badań, aby zapewnić realne i precyzyjne oszacowanie różnic między badaniami z zastosowaniem modelu z efektami losowymi.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ. Na ten złożony punkt końcowy składały się następujące zdarzenia: ZŻG, ZP zakończona/niezakończona zgonem oraz zgon związany z ŻChZZ. Analizowano także takie punkty końcowe jak: poważne krwawienie, klinicznie istotne mniejsze krwawienia, poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie, zgon z dowolnej przyczyny. Dodatkowo przeprowadzono analizy dla zatorowości płucnej niezakończony zgonem, zakrzepicy żył głębokich, zgonu związanego z ŻChZZ, krwawień wewnątrzczaszkowych, innych poważnych krwawień, innych zgonów oraz zaprzestania leczenia.

Analizę wyników dotyczących skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (zgodnie z metodologią włączonych badań), natomiast analizę dla punktów końcowych dotyczących krwawień przeprowadzono w raportowanych populacjach bezpieczeństwa.

8.19.1.5 Wyniki przeglądu systematycznego

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego autorzy włączyli do metaanalizy sieciowej dotyczącej leczenia ZŻG i ZP siedem publikacji dotyczących 6 randomizowanych badań klinicznych:

- dla apiksabanu - AMPLIFY
- dla dabigatranu - RE-COVER i RE-COVER II
- dla rywaroksabanu - EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE (wyniki do NMA zaczerpnięto z publikacji Prins 2013³³ zawierającej łączne wyniki z obu badań, a nie z publikacji pierwotnych - dalej publikacja określana jako EINSTEIN-DVT/PE)
- dla edoksabanu - Hokusai-VTE⁴³.

Metodologię badań apiksabanu, dabigatranu oraz rywaroksabanu opisano w niniejszej analizie klinicznej w rozdziałach 4.2.1-4.2.4. Krótką charakterystykę badania Hokusai VTE oraz analizowanej populacji przedstawiono w Tab. 119.

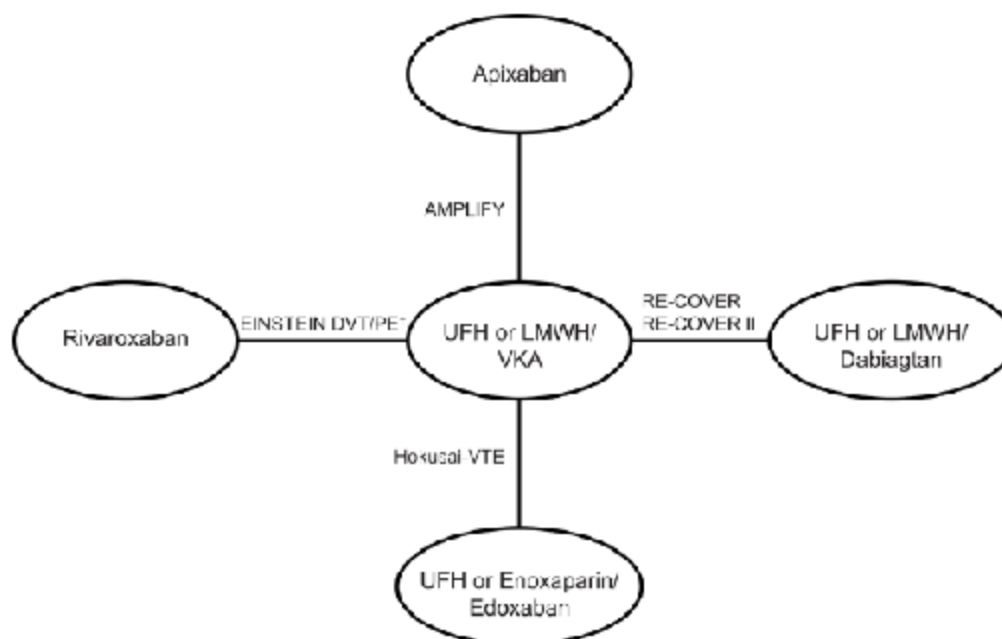
Populacje we wszystkich badaniach były podobne pod względem średniego wieku oraz płci pacjentów. Wszystkie badania włączone do NMA zostały ocenione jako badania wysokiej jakości, jednak stwierdzono różnice pomiędzy badaniami pod względem ich metodyki i charakterystyki pacjentów.

Badania AMPLIFY, RE-COVER, RE-COVER II i Hokusai-VTE zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, natomiast badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE miały charakter próby otwartej. W badaniu AMPLIFY u ok. 90% pacjentów stwierdzono niesprowokowaną ŻChZZ, natomiast w badaniach EINSTEIN DVT/PE i HOKUSAI-VTE u odpowiednio 64% oraz 66% pacjentów. Może to być związane z różnicami w wyjściowym ryzyku ŻChZZ pomiędzy badaniami, gdyż chorzy z niesprowokowaną ŻChZZ charakteryzują się wyższym ryzykiem nawrotów. Badania włączone do NMA różniły się także pod względem czasu trwania leczenia: w badaniach EINSTEIN DVT i EINSTEIN PE czas leczenia wynosił 3, 6 lub 12 miesięcy (w zależności od decyzji lekarza), w badaniu Hokusai-VTE maksymalnie 12 miesięcy, natomiast w badaniach AMPLIFY, RE-COVER i RE-COVER II – 6 miesięcy.

Terapia inicjująca (>5 dni) pozajelitowym antykoagulantem była wymagana w badaniach RE-COVER, RE-COVER II (u 90% pacjentów podawano LMWH) i Hokusai-VTE (enoksaparyna lub UFH) przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem/edoksabanem lub warfaryną, natomiast w badaniach AMPLIFY, EINSTEIN DVT i EINSTEIN PE terapię inicjującą oraz badaną podawano jako jeden schemat.

Stwierdzono niewielkie różnice pomiędzy badaniami w definicji pierwszorzędowego punktu końcowego „ŻChZZ i zgon z powodu ŻChZZ”, na który składały się zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna zakończona/niezakończona zgonem oraz zgon z powodu ŻChZZ. Definicja punktów końcowych dotyczących krwawienia we wszystkich badaniach była zgodna z definicją Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Homeostazy (ang. *International Society of Thrombosis and Haemostasis*).

Ryc. 54 Diagram sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej



†wyniki zaczerpnięte z publikacji Prins 2013, zawierające łączne dane dla badań EINSTEIN DVT i EINSTEIN PE

Tab. 119 Krótka charakterystyka badania Hokusai-VTE oraz analizowanej populacji

Metoda	Populacja	Czas obserwacji	Rodzaj interwencji	Liczebność populacji	Średni wiek (SD)	Płeć żeńska (%)	Niesprawność żChZZ (%)	Nowotwór (%)	Diagnoza początkowa (%)		
									ZŻG	ZP	ZŻG/ZP
RCT,DB	pacjenci z zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną	do 12 miesięcy	enoksaparyna lub UFH/ edoksaban 60 mg/d	4143	55,7 (16,3)	42,7	65,9	9,2	59,9	30,1	10,0
			enoksaparyna lub UFH/w arfaryna (doce- lowy INR 2,0-3,0)	4149	55,9 (16,2)	42,8	65,4	9,5	59,5	30,7	9,8

8.19.1.6 Przyjęte założenia

Poniżej przedstawiono założenia przyjęte na potrzeby przeprowadzenia NMA, dla poszczególnych punktów końcowych:

- zgon związanych z ŻChZZ - dla badań AMPLIFY, Hokusai-VTE, EINSTEIN DVT i EINSTEIN PE liczbę zgonów związanych z ŻChZZ obliczono jako sumę następujących zdarzeń: zatorowość płucna zakończona zgonem oraz zgon, dla którego nie można było wykluczyć ZP jako przyczyny; dla badań RE-COVER i RE-COVER II jako zgon związany z ŻChZZ przyjęto zgon związany z ZP;
- klinicznie istotne mniejsze krwawienie - ten punkt końcowy nie był bezpośrednio raportowany w badaniach RE-COVER i RE-COVER II, liczbę zdarzeń obliczono jako różnicę poważnych lub klinicznie istotnych krwawień oraz poważnych krwawień;
- inne poważne krwawienie - liczbę zdarzeń obliczono jako różnicę liczby poważnych krwawień i krwawień wewnątrzczaszkowych;
- inny zgon - liczbę zdarzeń obliczono jako różnicę liczby wszystkich zgonów oraz zgonów związanych z ŻChZZ i zgonów z powodu krwawienia.

8.19.1.7 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono z zastosowaniem danych z łącznej analizy badań RE-COVER i RE-COVER II²⁰ (dalej opisane jako RE-COVER/RE-COVER II), zamiast danych z badań pierwotnych. Łączna analiza została przeprowadzona po opublikowaniu wyników z obu badań i była oparta na dalszej ocenie zdarzeń raportowanych po opublikowaniu badania RE-COVER.

8.19.1.8 Dane jednostkowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej

W tabeli poniżej przedstawiono dane jednostkowe uwzględnione w głównej części metaanalizy sieciowej dotyczące następujących punktów końcowych: ŻChZZ i nawrót ŻChZZ, poważne krwawienie, klinicznie istotne mniejsze krwawienia, poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie, zgon z dowolnej przyczyny.

Tab. 120 Dane jednostkowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej dot. leczenia ŻŻGi ZP

Badanie	Grupa	ŻChZZ i zgon z powodu ŻChZZ		Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie		Poważne krwawienie		Klinicznie istotne mniejsze krwawienie		Zgon z dowolnej przyczyny	
		N	n	N	n	N	n	N	n	N	n
AMPLIFY	Apiksaban	2691	59	2676	115	2676	15	2676	103	2691	41
	Enoksaparyna/warfaryna	2704	71	2689	261	2689	49	2689	215	2704	52
RE-COVER	UFH lub LMWH/Dabigatran	1274	30	1273	71	1273	20	1273	51	1274	21
	UFH lub LMWH /Warfaryna	1265	27	1266	111	1266	24	1266	87	1265	21
RE-COVER II	UFH lub LMWH/Dabigatran	1279	30	1280	64	1280	15	1280	49	1279	25
	UFH lub LMWH /Warfaryna	1289	28	1288	102	1288	22	1288	80	1289	25
EINSTEIN-DVT/PE	Rywaroksaban	4150	86	4130	388	4130	40	4130	354	4150	96
	Enoksaparyna/VKA	4131	95	4116	412	4116	72	4116	346	4131	99
RE-COVER/ RE-COVER II	UFH lub LMWH/Dabigatran	2553	60	2553	136	2553	37	2553	99	2553	46
	UFH lub LMWH /Warfaryna	2554	55	2554	217	2554	51	2554	166	2554	46
Hokusai-VTE	Enoksaparyna lub UFH/Edoksaban	4118	49	4118	349	4118	56	4118	298	4118	132
	Enoksaparyna lub UFH /warfaryna	4122	59	4122	423	4122	66	4122	368	4122	126

8.19.2 Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Informacje dotyczące metaanalizy sieciowej pochodzą z publikacji Cohen 2016¹¹, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.19.2.1 Strategia wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego przeszukano następujące bazy danych w celu identyfikacji badań pierwotnych kwalifikujących się do analizy:

- The Cochrane Library (w tym *Cochrane Database of Systematic Reviews* [CDSR], *Database of Abstracts of Reviews of Effects* [DARE], *Cochrane Central Register of Controlled Trials* [CENTRAL], *Health Technology Assessment Database*, *NHS Economic Evaluation Database* [NHS EED])
- Medline
- Embase.

W procesie wyszukiwania korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (lata 2011-2013):

- *American Society of Hematology* (ASH)
- *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH)
- *European Hematology Society* (EHS).

Pierwsze wyszukiwanie przeprowadzono 14 lipca 2014, a aktualizację 12 kwietnia 2016 roku.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów, a także ekstrakcja danych z badań prowadzone były przez dwie osoby. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia lub przy udziale trzeciego badacza.

8.19.2.2 Kryteria kwalifikacji

Kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do NMA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 121 Kryteria kwalifikacji do metaanalizy sieciowej dot. profilaktyki ŻŻG i ZP

Kryterium	Kryteria włączenia
Populacja	Dorośli pacjenci, którzy otrzymywali długoterminową terapię (zdefiniowaną jako kontynuowanie terapii przeciwzakrzepowej po 3 miesiącach leczenia, bez określonej daty zakończenia) w profilaktyce wtórnej ŻChZZ (bez względu na długość oraz rodzaj pierwszej terapii)

Kryterium	Kryteria włączenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> - apiksaban - dabigatran - ryw aroksaban - edoksaban - aspiryna - warfaryna (standardowa dawka - docelowy INR 2,0-3,0; niska dawka - docelowy INR 1,5-1,9)
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> - placebo - warfaryna
Rodzaj badań	RCT, III faza, metoda podwójnie ślepej próby lub próby otwartej
Miary efektów	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> - ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ - ZP niezakończona zgonem - ZŻG - zgon związany z ŻChZZ - zawał serca - zaprzestanie leczenia - zgon z dowolnej przyczyny Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> - poważne krwawienie - klinicznie istotne mniejsze krwawienie - poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie - krwawienie wewnątrzczaszkowe
Data i język publikacji	Brak ograniczeń co do daty publikacji, kwalifikowano jedynie publikacje w języku angielskim

8.19.2.3 Ocena zakwalifikowanych badań

Ocenę jakości badań zakwalifikowanych do NMA przeprowadzono w oparciu o metodologię przedstawioną przez NICE.⁴² W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd przeprowadzania), błąd detekcji, błąd utraty. Ocena jakości badań została przeprowadzona niezależnie przez dwóch badaczy. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia lub przy udziale trzeciego badacza.

8.19.2.4 Analiza statystyczna

W celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa badanych interwencji wykonano metaanalizę sieciową z podejściem bayesowskim za pomocą programu WinBUGS (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK). W celu estymacji punktowej dla wszystkich porównań wykonano 50 tys. symulacji. Miarą efektu w przeprowadzonej analizie było ryzyko względne (*relative risk, RR*). Estymacja punktowa reprezentowała medianę rozkładu *a posteriori* wraz z 95-procentowym przedziałem wiarygodności (CrI, ang. *credible interval*). Przedział wiarygodności jest bayesowskim odpowiednikiem przedziału ufności.

W analizie zastosowano zarówno model z efektami stałymi, jak i model z efektami losowymi. [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo w sytuacji, gdy w sieci dowodów znajduje się mała liczba badań model z efektami losowymi nie zapewnia wiarygodnego oszacowania różnic między badaniami. Zgodnie z wytycznymi Cochrane ocena heterogeniczności powinna być wykonana w przypadku sieci co najmniej 10 badań klinicznych.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o binarne modele logitowe.

Głównymi punktami końcowymi były:

- ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ; na ten złożony punkt końcowy składały się następujące zdarzenia: ZŻG, ZP zakończona/niezakończona zgonem oraz zgon związany z ŻChZZ
- poważne krwawienie, klinicznie istotne mniejsze krwawienie, złożony punkt końcowy: poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- zgon z dowolnej przyczyny.

Dodatkowo przeprowadzono analizy dla zatorowości płucnej niezakończonych zgonem, zakrzepicy żył głębokich, zgonu związanego z ŻChZZ, zawału serca oraz zaprzestania leczenia.

Analizę wyników dotyczących skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (zgodnie z metodologią włączonych badań), natomiast analizę dla punktów końcowych dotyczących krwawień przeprowadzono w raportowanych populacjach bezpieczeństwa. Wariant podstawowy obejmował analizę wyników z założonego podstawowego czasu leczenia.

8.19.2.5 Wyniki przeglądu systematycznego

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego autorzy włączyli do metaanalizy sieciowej dotyczącej profilaktyki wtórnej ŻŻG i ZP jedenaście randomizowanych badań klinicznych:

- dla apiksabanu: AMPLIFY-EXT,
- dla dabigatranu: RE-SONATE, RE-MEDY²⁷,
- dla rywaroksabanu: EINSTEIN-EXT,
- dla warfaryny: LAFIT (Kearon 1999), ELATE⁴⁵, WODIT DVT, WODIT PE, PREVENT⁴⁶,
- dla aspiryny: ASPIRE⁴⁷, WARFASA⁴⁸.

Nie odnaleziono badań edoksabanu kwalifikujących się do przeglądu systematycznego.

Ze względu na różnice w punktach końcowych raportowanych w poszczególnych badaniach, liczba badań włączonych do analiz dla poszczególnych punktów końcowych różni się. W Tab. 123 przedstawiono punkty końcowe raportowane w poszczególnych badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej.

Charakterystyka badań AMPLIFY-EXT, RE-SONATE, EINSTEIN-EXT, LAFIT (Kearon 1999), WODIT DVT i WODIT PE została przedstawiona w niniejszej analizie w rozdziałach 4.2.1-4.2.4. Krótką charakterystykę badań RE-MEDY, ELATE, PREVENT, ASPIRE i WARFASA przedstawiono w Tab. 122.

Populacje we wszystkich badaniach było podobne pod względem średniego wieku oraz płci pacjentów. Wszystkie badania włączone do NMA zostały ocenione jako badania wysokiej jakości, jednak stwierdzono różnice pomiędzy badaniami pod względem ich metodyki (badania podwójnie zaślepienie oraz przeprowadzone metodą próby otwartej).

Długość uprzedniej terapii przeciwzakrzepowej była zróżnicowana w poszczególnych badaniach i wynosiła od 3 miesięcy w badaniach LAFIT, ELATE, WODIT DVT, WODIT PE, RE-MEDY, PREVENT, 6-18 miesięcy w badaniach AMPIFY-EXT, EINSTEIN-EXT, WARFASA, RE-SONATE, do 24 miesięcy w badaniu ASPIRE. Różnice w długości wcześniejszej terapii mogą mieć wpływ na wyjściowe ryzyko zdarzeń związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Długość terapii długoterminowej również była zróżnicowana pomiędzy badaniami i wynosiła od 6 do 37 miesięcy. Różnice w czasie trwania terapii mogą prowadzić do różnic w ryzyku nawrotu ŻChZZ pomiędzy badaniami. Różnice pomiędzy badaniami pod względem klinicznej oceny determinującej potrzebę przedłużonego leczenia przeciwzakrzepowego po 3 miesiącach terapii mogły doprowadzić do heterogeniczności pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ pomiędzy pacjentami z różnych badań (np. inne odsetki pacjentów z niesprowokowaną ŻChZZ – pacjenci z niesprowokowaną ŻChZZ mają wyższe ryzyko nawrotu).

Stwierdzono niewielkie różnice pomiędzy badaniami w definicji pierwszorzędowego punktu końcowego „ŻChZZ i zgon z powodu ŻChZZ”, na który składały się zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna zakończona/niezakończona zgonem oraz zgon z powodu ŻChZZ. Definicja punktów końcowych dotyczących krwawienia we wszystkich badaniach była zgodna z definicją Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Homeostazy (ang. *International Society of Thrombosis and Haemostasis*).

Tab. 122 Krótka charakterystyka badań RE-MEDY, ELATE, PREVENT, ASPIRE i WARFASA wraz z opisem populacji

Badanie	Metoda	Populacja	Długość uprzednie- go leczenia	Czas ob- serwacji	Rodzaj interwencji	Liczba populacji	Średni wiek (SD)	Płeć żeńska (%)	Idiopacyj- na/Niespro- wokowana żChZZ (%)	Nowo- twór (%)	Diagnoza początkowa (%)		
											ZŻG	ZP	ZŻG/Z P
RE-MEDY	RCT,DB	pacjenci z żylną chorobą zakrzepo- wo-zatorową	3-12 mie- sięcy	18 miesięcy	dabigatran 150 mg BID	1430	55,4 (15,0)	39,1	-	4,2	65,6	22,7	11,7
					warfaryna, docelowy INR 2,0-3,0	1426	53,9 (15,3)	38,9	4,1	64,7	23,5	11,8	
ELATE	RCT, DB	pacjenci z żylną chorobą zakrzepo- wo-zatorową	≥ 3 miesiące	2,2 lat	warfaryna, docelowy INR 1,5-1,9	369	57 (16)	42,5	100	-	68,3	31,7	-
					warfaryna, docelowy INR 2,0-3,0	369	57 (16)	47,4	61,5	38,5	-		
PREVENT	RCT, DB	pacjenci z żylną chorobą zakrzepo- wo-zatorową	6,5 miesiąca	2,1 lat	warfaryna, docelowy INR 1,5-1,9	255	53	47,1	100	-	-	-	-
					placebo	253	53	47,4	-	-	-		
ASPIRE	RCT, DB	pacjenci z żylną chorobą zakrzepo- wo-zatorową	1,1% <3 m- ce; 26,2% 3- 6 m-cy; 63,8% 6-12 m-cy; 9,0% 12-24 m-ce	37,2 miesiący	aspiryna 100 mg QD	411	55 (16,0)	45,0	95	2	57,4	27,3	14,4
					placebo	411	54 (15,8)	46,2	56,5	29,0	13,6		
WARFASA	RCT, DB	pacjenci z żylną chorobą zakrzepo- wo-zatorową	6-18 mie- sięcy	6 miesięcy	aspiryna 100 mg QD	205	61,9 (15,3)	34,2	100	-	59,5	40,5	-
					placebo	198	62,1 (15,1)	38,1	65,9	34,1	-		

Tab. 123 Punkty końcowe raportowane w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej dotyczącej profilaktyki ZŻG i ZP

Punkt końcowy	AMPLIFY-EXT	EINSTEIN-EXT	WARFASA	RE-SONATE	RE-MEDY	ASPIRE	LAFIT	ELATE	WODIT-DVT	WODIT-PE	PREVENT
ŻChZZ i zgon z powodu ŻChZZ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
ZP niezakończona zgonem	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-
ZŻG	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-
zgon związany z ŻChZZ	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+
poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
poważne krwawienie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
klinicznie istotne mniejsze krwawienie	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
zawał serca	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+
zaprzestanie leczenia	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
zgon z dowolnej przyczyny	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+

8.19.2.6 Przyjęte założenia

Poniżej przedstawiono założenia przyjęte na potrzeby przeprowadzenia NMA, dla poszczególnych punktów końcowych:

- poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie - ten punkt końcowy nie był bezpośrednio raportowany w badaniu ASPIRE, liczbę zdarzeń obliczono jako sumę poważnych krwawień i klinicznie istotnych mniejszych krwawień;
- klinicznie istotne mniejsze krwawienie - ten punkt końcowy nie był bezpośrednio raportowany w badaniach RE-SONATE i RE-MEDY, liczbę zdarzeń obliczono jako różnicę poważnych lub klinicznie istotnych krwawień oraz poważnych krwawień.

8.19.2.7 Analiza wrażliwości

Przeprowadzono dwie analizy wrażliwości.

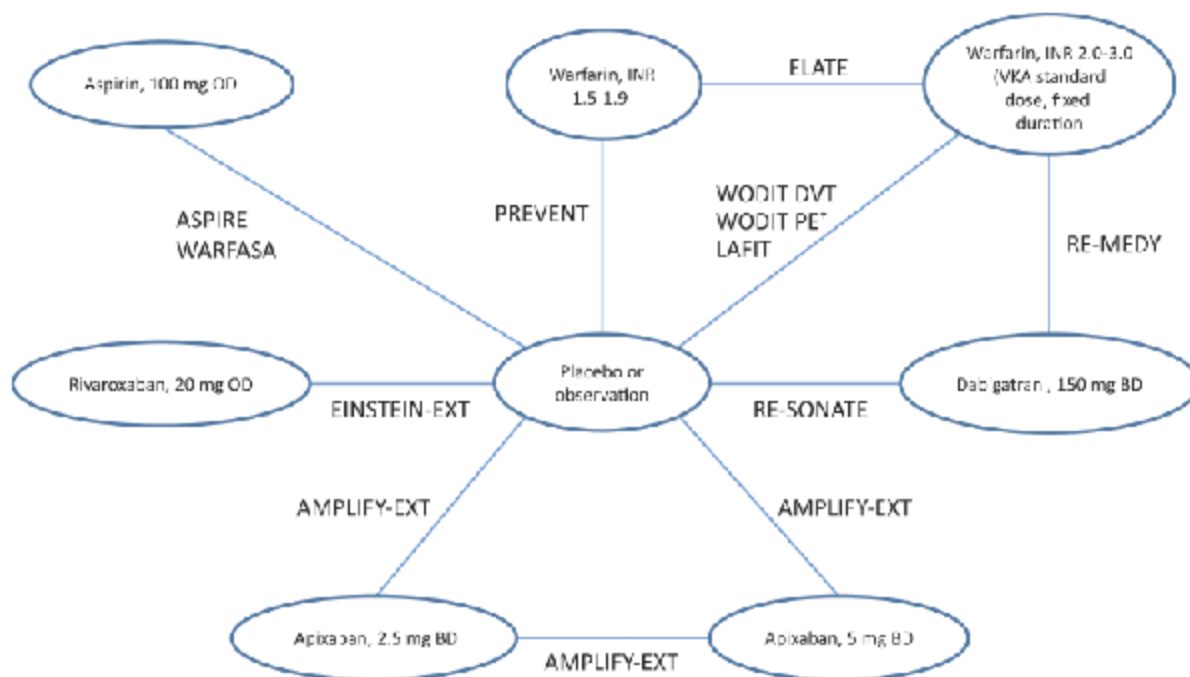
W pierwszej analizie wrażliwości, przeprowadzonej jedynie dla punktu końcowego „ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ”, uwzględniono wyniki z przedłużonych okresów obserwacji - w badaniach WODIT DVT i WODIT PE założony podstawowy czas leczenia wynosił 9 miesięcy (ujęty w analizie podstawowej), natomiast przedłużony czas obserwacji wynosił 34-38 miesięcy. Badanie WODIT PE nie było uwzględnione w analizie podstawowej, gdyż przedstawiono w nim jedynie wyniki z przedłużonego okresu obserwacji.

W drugiej analizie wrażliwości uwzględniono różnice w czasie trwania badań włączonych do NMA. W tym wariantcie wyniki modelowane były jako częstości z zastosowaniem uogólnionego podejścia log-liniowego Poissona.

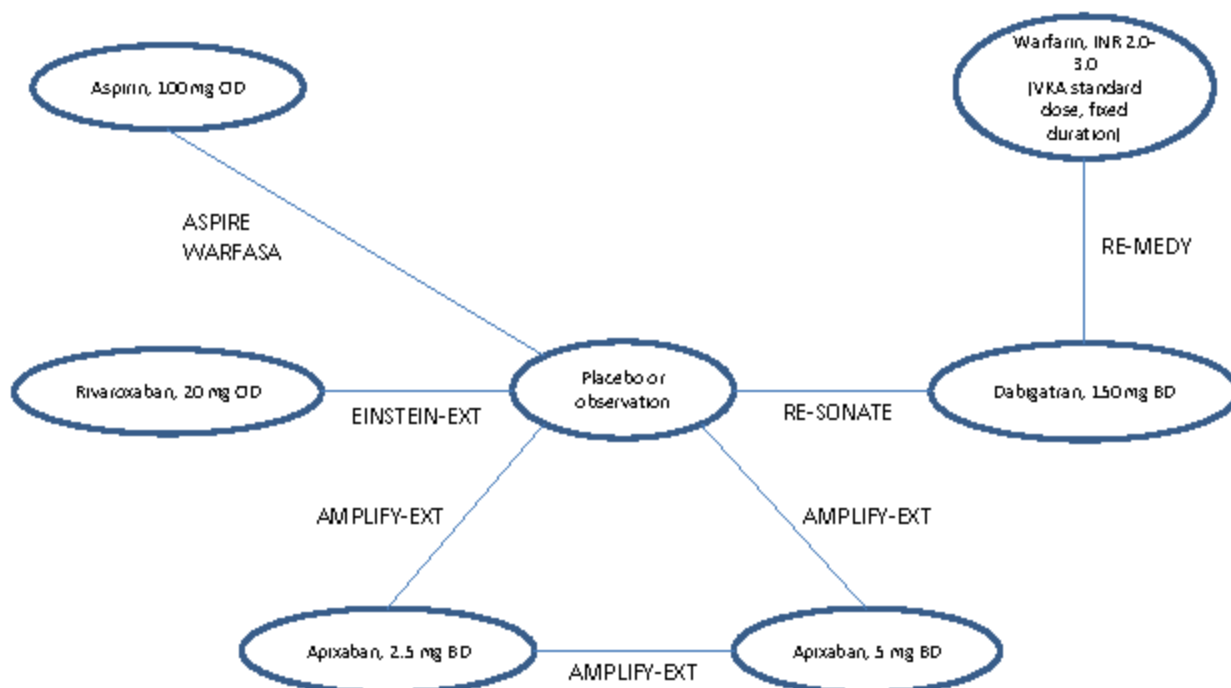
8.19.2.8 Dane jednostkowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej

Na Ryc. 55 - Ryc. 59 przedstawiono diagramy sieci dowodów, natomiast w Tab. 124 przedstawiono dane jednostkowe uwzględnione w głównej części metaanalizy sieciowej dotyczące następujących punktów końcowych: ŻChZZ i nawrót ŻChZZ, poważne krwawienie, klinicznie istotne mniejsze krwawienia, poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie, zgon z dowolnej przyczyny.

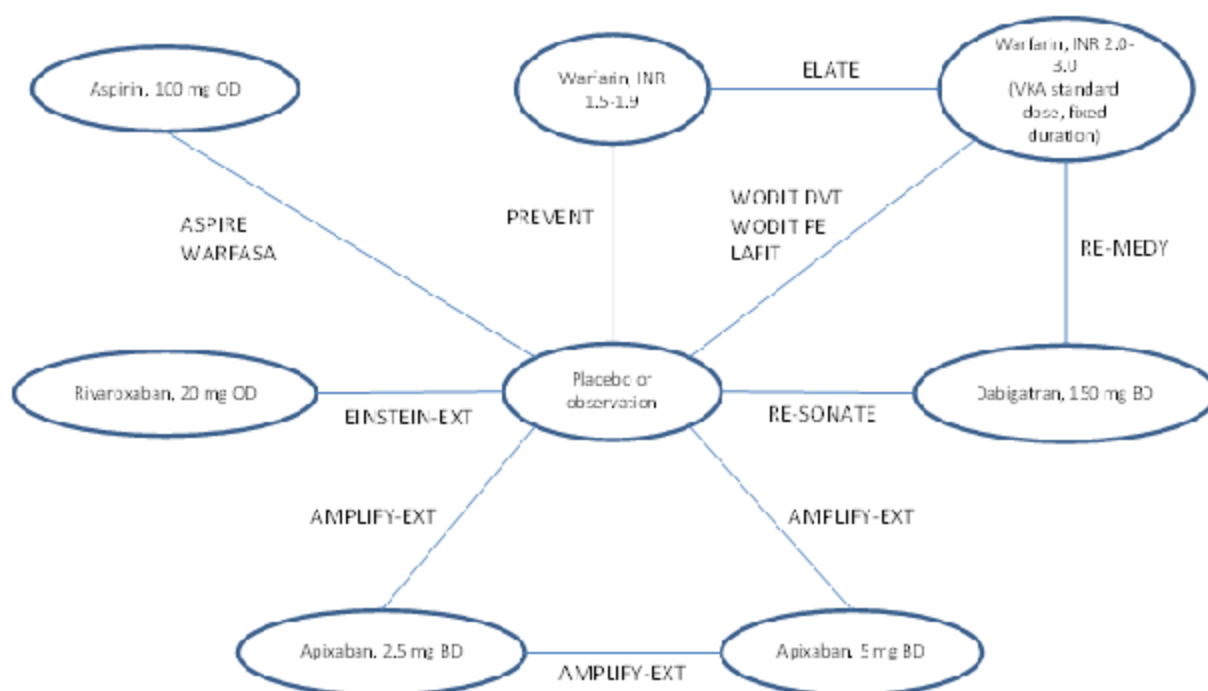
Ryc. 55 Diagram sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej dla pierwszorzędowego punktu końcowego¹¹



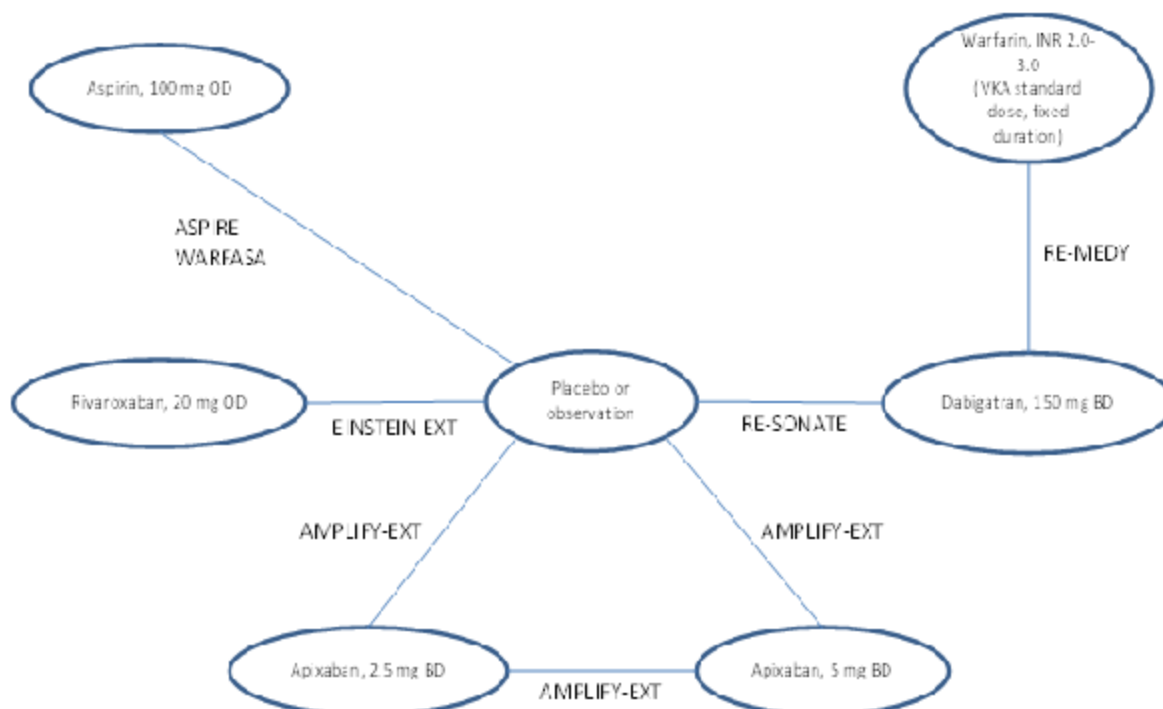
Ryc. 56 Diagram sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej dla punktu końcowego „poważne i klinicznie istotne krwawienia”¹¹



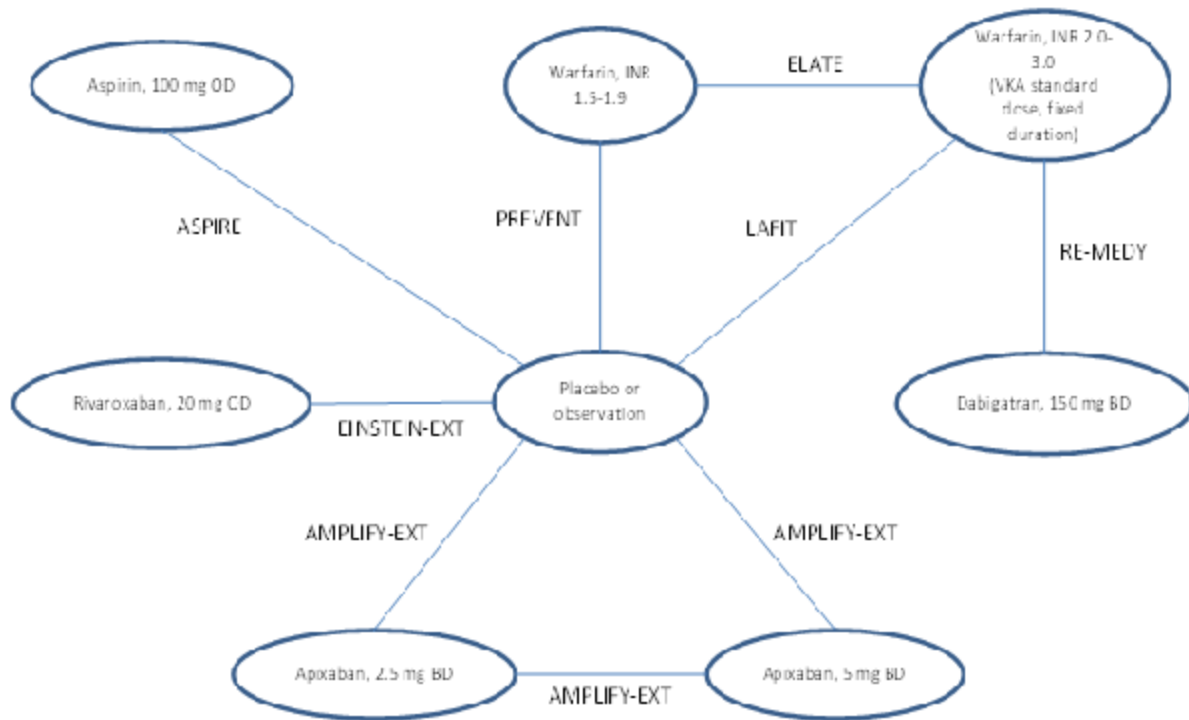
Ryc. 57 Diagram sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej dla punktu końcowego „poważne krwawienie”¹¹



Ryc. 58 Diagram sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej dla punktu końcowego „klinicznie istotne mniejsze krwawienie”¹¹



Ryc. 59 Diagram sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej dla punktu końcowego „zgon z dowolnej przyczyny”¹¹



Tab. 124 Dane jednostkowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej dot. profilaktyki ZŻG i ZP

Badanie	Grupa	ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ (analiza podstawowa)		ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ (analiza wrażliwości)		Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie		Poważne krwawienie		Klinicznie istotne mniejsze krwawienie		Zgon z dowolnej przyczyny	
		N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n
AMPLIFY-EXT	apiksaban 2,5 mg BD	840	14	840	14	840	27	840	2	840	25	840	7
	apiksaban 5 mg BD	813	14	813	14	811	35	811	1	811	34	813	4
	placebo	829	73	829	73	826	22	826	4	826	19	829	14
EINSTEIN-EXT	rywaroksaban 20 mg QD	602	8	602	8	598	36	598	4	598	32	602	1
	placebo	594	42	594	42	590	7	590	0	590	7	594	2
WARFASA	aspiryna 100 mg QD	205	23	205	23	205	4	205	1	205	3	-	-
	placebo	197	39	197	39	197	4	197	1	197	3	-	-
RE-SONATE	dabigatran 150 mg BD	681	3	681	3	684	36	684	2	684	34	-	-
	placebo	662	37	662	37	659	12	659	0	659	12	-	-
RE-MEDY	dabigatran 150 mg BD	1430	26	1430	26	1430	80	1430	13	1430	67	1430	17
	warfaryna INR 2,0-3,0	1426	18	1426	18	1426	145	1426	25	1426	120	1426	19
ASPIRE	aspiryna 100 mg QD	411	57	411	57	411	14	411	8	411	6	411	16
	placebo	411	73	411	73	411	8	411	6	411	2	411	18
LAFIT	warfaryna INR 2,0-3,0	79	1	79	1	-	-	79	3	-	-	79	16
	placebo	83	17	83	17	-	-	83	0	-	-	83	8
ELATE	warfaryna INR 1,5-1,9	369	16	369	16	-	-	369	9	-	-	369	8
	warfaryna INR 2,0-3,0	369	6	369	6	-	-	369	8	-	-	369	1

Badanie	Grupa	ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ (analiza podstawowa)		ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ (analiza wrażliwości)		Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie		Poważne krwawienie		Klinicznie istotne mniejsze krwawienie		Zgon z dowolnej przyczyny	
		N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n
WODIT DVT	VKA	134	1	134	21	-	-	134	4	-	-	-	-
	brak VKA	133	11	133	21	-	-	133	2	-	-	-	-
WODIT PE	warfaryna INR 2,0-3,0	-	-	165	15	-	-	165	3	-	-	-	-
	placebo	-	-	161	18	-	-	161	1	-	-	-	-
PREVENT	warfaryna INR 1,5-1,9	255	14	255	14	-	-	255	5	-	-	255	4
	placebo	253	37	253	37	-	-	253	2	-	-	253	8

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

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 12.12.2016
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego, rozdział 2.1
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego, rozdział 4
przeгляд systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4, 8.10
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.3
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdział 4.2
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.13
opis kwereń przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1-8.6
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2.5.1, 4.2.6.1, 8.17, 8.18
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 6.4

§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla nie dotyczy danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

SPIS TABEL

Tab. 1 Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z LMWH/VKA, dabigatranem, rywaroksabanem i monoterapią LMWH w leczeniu ZŻG i ZP (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie) – miara RR (95% CI).....	12
Tab. 2 Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z placebo, dabigatranem, rywaroksabanem i VKA w profilaktyce wtórnej ZŻG i ZP (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie) – miara RR (95% CI)	15
Tab. 3. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO(S).....	21
Tab. 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	25
Tab. 5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2016.....	27
Tab. 6. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu	31
Tab. 7 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.....	43
Tab. 8 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	45
Tab. 9 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.....	50
Tab. 10 Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów	51
Tab. 11 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej	54
Tab. 12 Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów	55
Tab. 13 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z badań dotyczących leczenia ZŻG i ZP.....	58
Tab. 14 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z badań dotyczących profilaktyki wtórnej ZŻG i ZP	62
Tab. 15. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań dotyczących leczenia ZŻG i ZP włączonych do opracowania	67
Tab. 16 CD. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań dotyczących leczenia ZŻG i ZP włączonych do opracowania	68
Tab. 17 Porównanie charakterystyki pacjentów z badań dotyczących profilaktyki wtórnej ZŻG i ZP włączonych do opracowania.....	69

Tab. 18 CD. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań dotyczących profilaktyki ŻŻG i ZP włączonych do opracowania.....	70
Tab. 19 Porównanie punktów końcowych badań dotyczących leczenia ŻŻG i ZP włączonych do analizy klinicznej.....	71
Tab. 20 Porównanie punktów końcowych badań dotyczących profilaktyki ŻŻG i ZP włączonych do analizy klinicznej.....	73
Tab. 21 Dostępne dane dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	76
Tab. 22 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ (AMPLIFY).....	77
Tab. 23 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ po 7, 21, 90 dniach oraz 6 miesiącach badania (AMPLIFY – Raskob 2016).....	78
Tab. 24 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: objawowa zakrzepica żył głębokich.....	79
Tab. 25 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.....	80
Tab. 26 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem (AMPLIFY).....	81
Tab. 27 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: drugorzędowe złożone punktykońcowe (AMPLIFY).....	81
Tab. 28 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ w okresie 30 dni obserwacji po założonym okresie leczenia.....	82
Tab. 29 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienie.....	82
Tab. 30 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienie zakończone zgonem.....	83
Tab. 31 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienie niezakończone zgonem (AMPLIFY).....	84
Tab. 32 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie.....	86
Tab. 33 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: klinicznie istotne mniejsze krwawienie (AMPLIFY, *dane pochodzą z załącznika do pierwotnej publikacji badania).....	87
Tab. 34 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: występowanie krwawienia po 7, 21, 90 dniach i 6 miesiącach leczenia (AMPLIFY – Raskob 2016).....	89
Tab. 35 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: krwawienie.....	90
Tab. 36 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: zgon w czasie trwania badania (AMPLIFY).....	90
Tab. 37 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane.....	91
Tab. 38 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: ciężkie zdarzenie niepożądane.....	91
Tab. 39 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia.....	91
Tab. 40 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: zdarzenie sercowo-naczyniowe (dane pochodzą z załącznika do pierwotnej publikacji badania AMPLIFY).....	92
Tab. 41 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: wskaźniki wątrobowe (dane pochodzą z załącznika do pierwotnej publikacji badania AMPLIFY).....	93

Tab. 42 Porównanie pośrednie skuteczności apiksabanu z dabigatranem w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.....	94
Tab. 43 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa apiksabanu z dabigatranem w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki porównania pośredniego).....	95
Tab. 44 Porównanie pośrednie skuteczności apiksabanu z rywaroksabanem w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.....	97
Tab. 45 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa apiksabanu z rywaroksabanem w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki porównania pośredniego).....	98
Tab. 46 Porównanie pośrednie skuteczności apiksabanu z LMWH w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.....	99
Tab. 47 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.....	100
Tab. 48 Dostępne dane dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	102
Tab. 49 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny (AMPLIFY-EXT).....	103
Tab. 50 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ (AMPLIFY-EXT).....	104
Tab. 51 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: objawowa zakrzepica żył głębokich (dane pochodzą z załącznika do badania AMLIFY-EXT).....	105
Tab. 52 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem (dane pochodzą z załącznika do badania AMLIFY-EXT).....	105
Tab. 53 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem (dane pochodzą z załącznika do badania AMLIFY-EXT).....	106
Tab. 54 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: drugorzędowe złożone punkty końcowe (AMPLIFY-EXT).....	108
Tab. 55 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: zdarzenia sercowo-naczyniowe (dane pochodzą z załącznika do badania AMLIFY-EXT).....	109
Tab. 56 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: nawrót objawowej ŻChZZ w okresie 30 dni obserwacji po założonym okresie leczenia (AMPLIFY-EXT).....	110
Tab. 57 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: zawał serca, udar lub zgon z powodów sercowo-naczyniowych w okresie 30 dni obserwacji po założonym okresie leczenia (AMPLIFY-EXT).....	110
Tab. 58 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: poważne krwawienie (AMPLIFY-EXT,*dane pochodzą z załącznika do badania).....	111
Tab. 59 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie (AMPLIFY-EXT).....	112
Tab. 60 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: klinicznie istotne mniejsze krwawienie (AMPLIFY-EXT).....	113
Tab. 61 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: lokalizacja pierwszego klinicznie istotnego mniejszego krwawienia (załącznik do badania AMPLIFY-EXT).....	113
Tab. 62 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: zgon w czasie trwania badania (załącznik do badania AMPLIFY-EXT).....	115

Tab. 63 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: zdarzenie niepożądane (załącznik do badania AMPLIFY-EXT).....	117
Tab. 64 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: ciężkie zdarzenie niepożądane (załącznik do badania AMPLIFY-EXT).....	117
Tab. 65 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia (załącznik do badania AMPLIFY-EXT).....	118
Tab. 66 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: aktywność ALT lub AST > 3xULN i stężenie bilirubiny > 2xULN (załącznik do badania AMPLIFY-EXT).....	118
Tab. 67 Porównanie pośrednie skuteczności apiksabanu z dabigatranem – profilaktyka	120
Tab. 68 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa apiksabanu z dabigatranem – profilaktyka (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki porównania pośredniego).....	121
Tab. 69 Porównanie pośrednie skuteczności apiksabanu z rywaroksabanem - profilaktyka.....	123
Tab. 70 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa apiksabanu z rywaroksabanem – profilaktyka (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki porównania pośredniego).....	124
Tab. 71 Porównanie pośrednie skuteczności apiksabanu z VKA – profilaktyka (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki porównania pośredniego)	126
Tab. 72 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa apiksabanu z VKA – profilaktyka (pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki porównania pośredniego).....	126
Tab. 73 Wyniki głównej części metaanalizy sieciowej dot. apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej – miara RR (95% CrI), model z efektami stałymi (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie).....	130
Tab. 74 Wyniki metaanalizy sieciowej dodatkowych punktów końcowych dot. apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej– miara RR (95% CrI), model z efektami stałymi (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie).....	130
Tab. 75 Wyniki analizy wrażliwości metaanalizy sieciowej dot. apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej – miara RR (95% CrI), model z efektami stałymi (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie).....	131
Tab. 76 Wyniki głównej części metaanalizy sieciowej dot. apiksabanu w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej– miara RR (95% CrI), model z efektami stałymi (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie).....	135
Tab. 77 Wyniki metaanalizy sieciowej dodatkowych punktów końcowych dot. apiksabanu w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej– miara RR (95% CrI), model z efektami stałymi (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie).....	136
Tab. 78 Pierwsza analiza wrażliwości dla metaanalizy sieciowej dot. apiksabanu w dawce 2,5 mg BID w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej dla punktu końcowego „ŻChZZ i zgon z powodu ŻChZZ”– miara RR (95% CrI), model z efektami stałymi (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie).....	137
Tab. 79 Druga analiza wrażliwości z zastosowaniem modelowania Poissona dla metaanalizy sieciowej dot. apiksabanu w dawce 2,5 mg BID w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej– miara HR (95% CrI), model z efektami stałymi (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie).....	138
Tab. 80 Opis pacjentów z badań dotyczących leczenia ZŻG i ZP, którzy nie ukończyli badania wraz z powodami zakończenia leczenia.....	186
Tab. 81 Opis pacjentów z badań dotyczących profilaktyki wtórnej ZŻG i ZP, którzy nie ukończyli badania wraz z powodami zakończenia leczenia.....	187

Tab. 82 Porównanie skuteczności dabigatranu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ.....	193
Tab. 83 Porównanie skuteczności dabigatranu z LMWH/VKA: objawowa zakrzepica żył głębokich.....	193
Tab. 84 Porównanie skuteczności dabigatranu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	194
Tab. 85 Porównanie skuteczności dabigatranu z LMWH/VKA: zgon związany z ŻChZZ.....	194
Tab. 86 Porównanie bezpieczeństwa dabigatranu z LMWH/VKA: poważne krwawienie.....	195
Tab. 87 Porównanie bezpieczeństwa dabigatranu z LMWH/VKA: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	195
Tab. 88 Porównanie bezpieczeństwa dabigatranu z LMWH/VKA: klinicznie istotne mniejsze krwawienie.....	196
Tab. 89 Porównanie bezpieczeństwa dabigatranu z LMWH/VKA: zgon z dowolnej przyczyny.....	197
Tab. 90 Porównanie bezpieczeństwa dabigatranu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane	198
Tab. 91 Porównanie bezpieczeństwa dabigatranu z LMWH/VKA: ciężkie zdarzenie niepożądane	199
Tab. 92 Porównanie bezpieczeństwa dabigatranu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane prowadzącego do trwałego zaprzestania leczenia.....	199
Tab. 93 Porównanie skuteczności rywaroksabanu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ.....	200
Tab. 94 Porównanie skuteczności rywaroksabanu z LMWH/VKA: objawowa zakrzepica żył głębokich.....	200
Tab. 95 Porównanie skuteczności rywaroksabanu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	201
Tab. 96 Porównanie skuteczności rywaroksabanu z LMWH/VKA: zgon związany z ŻChZZ.....	201
Tab. 97 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienie.....	202
Tab. 98 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie.....	203
Tab. 99 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z LMWH/VKA: klinicznie istotne mniejsze krwawienie.....	204
Tab. 100 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z LMWH/VKA: zgon z dowolnej przyczyny.....	204
Tab. 101 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane	205
Tab. 102 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z LMWH/VKA: ciężkie zdarzenie niepożądane	205
Tab. 103 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia.....	206
Tab. 104 Porównanie skuteczności LMWH z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ.....	206
Tab. 105 Porównanie skuteczności LMWH z LMWH/VKA: objawowa zakrzepica żył głębokich.....	207
Tab. 106 Porównanie skuteczności LMWH z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.....	208
Tab. 107 Porównanie skuteczności LMWH z LMWH/VKA: zgon związany z ŻChZZ.....	208

Tab. 108 Porównanie bezpieczeństwa LMWH z LMWH/VKA: poważne krwawienie.....	209
Tab. 109 Porównanie bezpieczeństwa LMWH z LMWH/VKA: zgon z dowolnej przyczyny	209
Tab. 110 Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu z placebo na podstawie badania RE-SONATE.....	211
Tab. 111 Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu z placebo na podstawie badania EINSTEIN-EXT	212
Tab. 112 Porównanie skuteczności VKA z placebo: nawrót objawowej ŻchZZ	213
Tab. 113 Porównanie skuteczności VKA z placebo: objawowa zakrzepica żył głębokich.....	214
Tab. 114 Porównanie skuteczności VKA z placebo: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.....	214
Tab. 115 Porównanie skuteczności VKA z placebo: zgon związany z ŻChZZ.....	215
Tab. 116 Porównanie bezpieczeństwa VKA z placebo: poważne krwawienie	216
Tab. 117 Porównanie bezpieczeństwa VKA z placebo: zgon z dowolnej przyczyny	217
Tab. 118 Kryteria kwalifikacji badań do metaanalizy sieciowej dot. leczenia ZŻG i ZP	218
Tab. 119 Krótka charakterystyka badania Hokusai-VTE oraz analizowanej populacji.....	222
Tab. 120 Dane jednostkowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej dot. leczenia ZŻG i ZP	224
Tab. 121 Kryteria kwalifikacji do metaanalizy sieciowej dot. profilaktyki ZŻG i ZP.....	225
Tab. 122 Krótka charakterystyka badań RE-MEDY, ELATE, PREVENT, ASPIRE i WARFASA wraz z opisem populacji.....	229
Tab. 123 Punkty końcowe raportowane w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej dotyczącej profilaktyki ZŻG i ZP.....	230
Tab. 124 Dane jednostkowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej dot. profilaktyki ZŻG i ZP	235

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej (diagram PRISMA) – przegląd systematyczny na dzień 03.08.2016.....	39
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej (diagram PRISMA) – aktualizacja przeglądu systematycznego na dzień 12.12.2016	40
Ryc. 3 Krzywa Kaplana-Meiera dla nawrotu objawowej ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ (AMPLIFY).....	78
Ryc. 4 Krzywa Kaplana-Meiera dla pierwszego poważnego krwawienia (AMPLIFY)	83
Ryc. 5 Krzywa Kaplana-Meiera dla nawrotu objawowej ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ (AMPLIFY-EXT).....	104
Ryc. 6 Krzywa Kaplana-Meiera dla poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia (AMPLIFY-EXT).....	112
Ryc. 7 Diagram sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.....	128
Ryc. 8 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: nawrót ŻChZZ i zgon z powodu ŻChZZ (analiza subpopulacji, załącznik do badania AMPLIFY)	188
Ryc. 9 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienie (analiza subpopulacji, załącznik do badania AMPLIFY)	189
Ryc. 10 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: nawrót ŻChZZ i zgon z dowolnej przyczyny (analiza subpopulacji, załącznik do badania AMPLIFY-EXT).....	190
Ryc. 11 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: nawrót ŻChZZ i zgon z powodu ŻChZZ (analiza subpopulacji, AMPLIFY-EXT)	191
Ryc. 12 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie (analiza subpopulacji, załącznik do badania AMPLIFY-EXT)	192
Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ (miara RR).....	193
Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: objawowa zakrzepica żył głębokich (miara RR).....	194
Ryc. 15 Metaanaliza skuteczności dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem (miara RR).....	194
Ryc. 16 Metaanaliza skuteczności dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: zgon związany z ŻChZZ (miara RR).....	195
Ryc. 17 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: poważne krwawienie (miara RR).....	195
Ryc. 18 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie (miara RR)	196
Ryc. 19 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie (miara RD).....	196
Ryc. 20 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: klinicznie istotne mniejsze krwawienie (miara RR)	197

Ryc. 21 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: klinicznie istotne mniejsze krwawienie (miara RD)	197
Ryc. 22 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: zgon z dowolnej przyczyny (miara RR)	198
Ryc. 23 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane (miara RR)	198
Ryc. 24 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane (miara RD)	198
Ryc. 25 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: ciężkie zdarzenie niepożądane (miara RR)	199
Ryc. 26 Metaanaliza bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia (miara RR)	199
Ryc. 27 Metaanaliza skuteczności rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ (miara RR)	200
Ryc. 28 Metaanaliza skuteczności rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: objawowa zakrzepica żył głębokich (miara RR)	200
Ryc. 29 Metaanaliza skuteczności rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem (miara RR)	201
Ryc. 30 Metaanaliza skuteczności rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: zgon związany z ŻChZZ (miara RR)	202
Ryc. 31 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: poważne krwawienie (miara RR)	203
Ryc. 32 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: poważne krwawienie (miara RD)	203
Ryc. 33 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie (miara RR)	203
Ryc. 34 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: klinicznie istotne mniejsze krwawienie (miara RR)	204
Ryc. 35 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: zgon z dowolnej przyczyny (miara RR)	204
Ryc. 36 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane (miara RR)	205
Ryc. 37 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: ciężkie zdarzenie niepożądane (miara RR)	205
Ryc. 38 Metaanaliza bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z LMWH/VKA: zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia (miara RR)	206
Ryc. 39 Metaanaliza skuteczności LMWH w porównaniu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ (miara RR)	207
Ryc. 40 Metaanaliza skuteczności LMWH w porównaniu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ (miara RD)	207
Ryc. 41 Metaanaliza skuteczności LMWH w porównaniu z LMWH/VKA: objawowa zakrzepica żył głębokich (miara RR)	208
Ryc. 42 Metaanaliza skuteczności LMWH w porównaniu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem (miara RR)	208
Ryc. 43 Metaanaliza bezpieczeństwa LMWH w porównaniu z LMWH/VKA: poważne krwawienie (miara RR)	209

Ryc. 44 Metaanaliza bezpieczeństwa LMWH w porównaniu z LMWH/VKA: zgon z dowolnej przyczyny (miara RR)	210
Ryc. 45 Metaanaliza skuteczności VKA w porównaniu z placebo: nawrót objawowej ŻChZZ (miara RR).....	213
Ryc. 46 Metaanaliza skuteczności VKA w porównaniu z placebo: nawrót objawowej ŻChZZ (miara RD)	213
Ryc. 47 Metaanaliza skuteczności VKA w porównaniu z placebo: objawowa zakrzepica żył głębokich (miara RR).....	214
Ryc. 48 Metaanaliza skuteczności VKA w porównaniu z placebo: objawowa zakrzepica żył głębokich (miara RD)	214
Ryc. 49 Metaanaliza skuteczności VKA w porównaniu z placebo: zatorowość płucna niezakończona zgonem (miara RR).....	215
Ryc. 50 Metaanaliza skuteczności VKA w porównaniu z placebo: zatorowość płucna niezakończona zgonem (miara RD)	215
Ryc. 51 Metaanaliza skuteczności VKA w porównaniu z placebo: zgon związany z ŻChZZ (miara RR).....	216
Ryc. 52 Metaanaliza bezpieczeństwa VKA w porównaniu z placebo: poważne krwawienie (miara RR).....	216
Ryc. 53 Metaanaliza bezpieczeństwa VKA w porównaniu z placebo: poważne krwawienie (miara RD)	217
Ryc. 54 Diagram sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.....	221
Ryc. 55 Diagram sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej dla pierwszorzędownego punktu końcowego	232
Ryc. 56 Diagram sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej dla punktu końcowego „poważne i klinicznie istotne krwawienia”	232
Ryc. 57 Diagram sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej dla punktu końcowego „poważne krwawienie”	233
Ryc. 58 Diagram sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej dla punktu końcowego „klinicznie istotne mniejsze krwawienie”	233
Ryc. 59 Diagram sieci dowodów wykorzystanych w metaanalizie sieciowej dotyczącej profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej dla punktu końcowego „zgon z dowolnej przyczyny”	234

PIŚMIENICTWO

- ¹ [redacted] Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2016.
- ² Hirsh J, Warkentin T E, Shaughnessy S G et al. Heparyna niefrakcjonowana i heparyny drobnocząsteczkowe - mechanizmy działania, farmakokinetyka, dawkowanie, monitorowanie, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania; <http://www.mp.pl/artykuly/1248>.
- ³ Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- ⁴ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91.
- ⁵ Alotaibi G, Alsaleh K, Wu C, Mcmurtry MS. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: network meta-analysis. *Int Angiol.* 2014 Aug;33(4):301-8. Review.
- ⁶ http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 7.10.2016]
- ⁷ Cohen AT, Batson S, Hamilton M, Masseria C, Mitchell S, Phatak H. Comparison of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and edoxaban in the acute treatment and prevention of venous thromboembolism: Systematic review and network meta-analysis. *Value in health* 2015;18:A132.
- ⁸ Mantha S, Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39:155-165.
- ⁹ Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Res* 2014;133:1145-1151.
- ¹⁰ Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Clifford T, Gandara E, Wells G, Carrier M. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014 Sep 17;312(11):1122-35.
- ¹¹ Cohen AT, Hamilton M, Bird A et al. Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016;11:e0160064.
- ¹² Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Olesen JB, Gislason GH, Arevalo LC. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared to warfarin for extended treatment of venous thromboembolism - a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2015;136:732-738.
- ¹³ Sobieraj DM, Coleman CI, Pasupuleti V, Deshpande A, Kaw R, Hernandez AV. Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism: A network meta-analysis. *Thromb Res* 2015;135:888-896.
- ¹⁴ Rollins BM, Silva MA, Donovan JL, Kanaan AO. Evaluation of oral anticoagulants for the extended treatment of venous thromboembolism using a mixed-treatment comparison, meta-analytic approach. *Clin Ther* 2014;36:1454-1464.
- ¹⁵ Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.

¹⁶ Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.

¹⁷ Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.

¹⁸ Raskob GE, Gallus AS, Sanders P et al. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. A sub-analysis of the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost* 2016;115:809-816.

¹⁹ Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2352.

²⁰ Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014 Feb 18;129(7):764-72

²¹ Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.

²² Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287.

²³ Lopaciuk S, Bielska FH, Noszczyk W et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* 1999;81:26-31.

²⁴ López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *Journal of vascular surgery* 2001;33:77-90

²⁵ Kucher N, Quiroz R, McKean S, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Extended enoxaparin monotherapy for acute symptomatic pulmonary embolism. *Vascular medicine* 2005;10:251-256.

²⁶ Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.

²⁷ Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):709-18

²⁸ Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2001 Jul 19;345(3):165-9.

²⁹ Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2003 Jul 1;139(1):19-25

³⁰ Couturaud F, Sanchez O, Pernod G et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:31-40.

³¹ Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-907.

³² <http://handbook.cochrane.org/> [dostęp 13.10.2016]

³³ Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, 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

³⁴ http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Eliquis_Pradoxaxa_Xarelto_DHCP_IX_2013.pdf [dostęp 25.10.2016]

³⁵http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003986/human_med_001938.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [dostęp 22.11.2016]

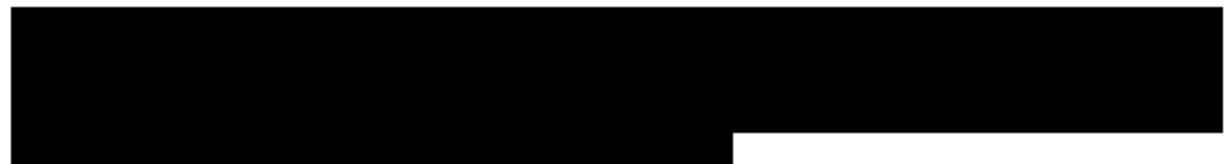
³⁶ Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17;373(25):2413-24.

³⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02329327> [dostęp 22.11.2016]

³⁸http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [dostęp 25.10.2016]

³⁹ <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm384790.htm> [dostęp 16.10.2016]

⁴⁰ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.



⁴² National Institute for Health and Care Excellence. The guidelines manual. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2009.

⁴³ Hokusai VTE Investigators, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369(15):1406-15.

⁴⁴



⁴⁵ Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-639.

⁴⁶ Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-1434.

⁴⁷ Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012; 367(21):1979-87.

⁴⁸ Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012; 366(21):1959-67.