

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 2.0



**RYWAROKSABAN (XARELTO®) W SKOJARZENIU Z KWASEM
ACETYLOSALICYLOWYM U PACJENTÓW Z CHOROBAŃ WIEŃCOWAŃ
I ZABURZENIAMI CZYNNOŚCI NEREK ORAZ ZAWAŁEM SERCA
W WYWIADZIE**



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	8
1. CEL I ZAKRES ANALIZY.....	11
1.1. Cel analizy klinicznej.....	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	11
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	13
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	13
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	17
2.4. Selekcja odnalezionych publikacji.....	19
2.5. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	19
2.6. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	20
2.7. Analiza wyników	20
3. WYNIKI PRZESZUKAŃ	21
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	21
3.2. Charakterystyka badania COMPASS	24
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	28
4.1. Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym	28
4.2. Hospitalizacje	31
4.3. Bezpieczeństwo terapii	31
4.4. Korzyść kliniczna.....	35
5. OPRACOWANIA WTÓRNE	36
6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	37
6.1. Komunikaty i alerty.....	37
6.2. Dane z bazy zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre.....	38
6.3. Dane EMA (ADRREPORTS)	39
7. WNIOSKI	41
8. OGRANICZENIA.....	42
9. DYSKUSJA	43

10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE / OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU.....	46
11. BIBLIOGRAFIA	47
12. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	49
ANEKS A. METODYKA PRZESZUKAŃ PODSTAWOWYCH	51
■ [REDAKCYJNE]	51
■ [REDAKCYJNE]	53
■ [REDAKCYJNE] [REDAKCYJNE]	55
■ [REDAKCYJNE]	55
■ [REDAKCYJNE]	61
■ [REDAKCYJNE]	64
ANEKS C. WYNIKI PRZESZUKAŃ ŹRÓDEŁ INFORMACJI MEDYCZNEJ (PRISMA)	66
■ [REDAKCYJNE]	66
■ [REDAKCYJNE]	68
■ [REDAKCYJNE]	70
■ [REDAKCYJNE]	70
C.4. Przeszukanie 4. (przeglądy systematyczne – Przeszukanie w ramach niniejszej analizy)	71
C.5. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych i stron producentów leków	71
ANEKS D. BADANIA WYKLUCZONE	73
D.1. Badania wykluczone z analizy	73
ANEKS E. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADANIA COMPASS	78
ANEKS F. DODATKOWE WYNIKI BADANIA COMPASS	83
F.1. Jakość życia	83
F.2. Analiza w podgrupach	83
F.2.1. MACE	83
F.2.2. Poważne krwawienia	85
F.2.3. Korzyść kliniczna	88
ANEKS G. FORMULARZE OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ	91

Indeks skrótów

ABI	Wskaźnik kostkowo-ramienny (<i>Ankle-brachial index</i>)
ACE	Konwertaza angiotensyny (<i>Angiotensin converting enzyme</i>)
ACS	Ostre zespoły wieńcowe (<i>Acute coronary syndrome</i>)
AF	Migotanie przedsionków (<i>Atrial fibrillation</i>)
ALI	Ostre niedokrwienie kończyny (<i>Acute limb ischemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASA	Kwas acetylosalicylowy
ARB	Antagonista receptora angiotensyny (<i>Angiotensin receptor blocker</i>)
bd	Brak danych
CAD	Choroba wieńcowa (<i>Coronary artery disease</i>)
CABG	Pomostowanie aortalno-wieńcowe (<i>Coronary artery bypass grafting</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CLP	Klopidogrel (<i>Clopidogrel</i>)
DAPT	Podwójna terapia przeciwplateletowa (<i>Dual Antiplatelet Therapy</i>)
DES	Stent uwalniający lek (<i>Drug eluting stent</i>)
eGFR	Szacowany/estymowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (<i>Estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)

ICH	Krwawienie wewnątrzczaszkowe (<i>Intracranial hemorrhage</i>)
IRF	Zaburzenia czynności nerek (<i>Impaired renal function</i>)
ISTH	Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy (<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
MACE	Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (<i>Major adverse cardiovascular event</i>)
MALE	Poważne niepożądane zdarzenie związane z kończyną (<i>Major adverse limb event</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
MI	Zawał serca (<i>Myocardial infarction</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	Metaanaliza sieciowa (<i>Network meta-analysis</i>)
NNH	Liczba pacjentek, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Nierandomizowane badanie kliniczne (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
PAD	Choroba tętnic obwodowych (<i>Peripheral artery disease</i>)
PCI	Przezskórna interwencja wieńcowa (<i>Percutaneous coronary interventions</i>)
PLC	Placebo
PTCA	Przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa (<i>Percutaneous transluminal coronary angioplasty</i>)

RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RVX	Rywaroksaban (<i>Rivaroxaban</i>)
RWE/RWD	Dane odnośnie do efektywności rzeczywistej (<i>Real world evidence/Real world data</i>)
SAPT	Pojedyncza terapia przeciwplateletowa (<i>Single Antiplatelet Therapy</i>)
SLR	Przegląd systematyczny (<i>Systematic literature review</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Xarelto® (rywaroksaban, RVX) stosowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w profilaktyce wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (ang. coronary artery disease, CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (ang. *impaired renal function*, IRF; eGFR<60 ml/min) oraz z zawałem serca w wywiadzie (ang. *myocardial infarction*, MI), gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies.

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W celu identyfikacji badań przeprowadzono przeszukanie elektronicznych baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL).

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeprowadzonych przeszukań i ich aktualizacji odnaleziono łącznie 27 882 publikacji, na podstawie których po analizie tytułów i abstraktów do dalszej analizy, opartej o pełne teksty, zakwalifikowano 1057 pozycji. Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło 1 badanie z randomizacją (COMPASS). W toku przeszukań odnaleziono ponadto jeden przegląd systematyczny dla RVX + ASA, nie odnaleziono natomiast żadnych badań efektywności rzeczywistej dla ocenianej interwencji.

Badanie COMPASS stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną fazy III, w ramach której porównywano skuteczność i bezpieczeństwo RVX w skojarzeniu z ASA w porównaniu z ASA. Badanie ukierunkowane było na pacjentów z CAD i/lub PAD. Do badania COMPASS włączono 16 574 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (CAD), co stanowi 91% wszystkich chorych włączonych do badania. Natomiast dodatkowe czynniki ryzyka czyli MI w wywiadzie oraz obecne IRF dotyczyło 15% pacjentów z CAD. Część badania COMPASS dotycząca porównania RVX + ASA vs ASA została zakończona przed zaplanowanym terminem w związku z zaleceniem zespołu monitorującego bezpieczeństwo, który stwierdził znaczną korzyść kliniczną ze stosowania RVX + ASA nad ASA, i za nieetyczne uznał dalsze leczenie pacjentów w grupie kontrolnej samą ASA. Średni czas obserwacji dla porównania RVX + ASA vs ASA wyniósł 23 miesiące.

W wynikach analizy klinicznej uwzględniono wyniki dla populacji:

- CAD (pacjenci z badania COMPASS ze zdiagnozowaną CAD)
- CAD + IRF + MI (pacjenci z badania COMPASS ze zdiagnozowaną CAD, z obecnymi zaburzeniami pracy nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz zawałem serca w wywiadzie).

■ Wyniki analizy skuteczności

W grupie RVX + ASA istotnie statystycznie niższe niż w grupie kontrolnej było ryzyko wystąpienia I° punktu końcowego (MACE) [redacted] w populacji CAD (HR = 0,74 [0,65; 0,86]) [redacted]. [redacted] terapia RVX + ASA wykazała także istotną statystycznie przewagę nad monoterapią ASA w ocenie II° punktów końcowych, które dotyczą zdarzeń sercowo-naczyniowych i zdarzeń w obrębie kończyn:

- udar niedokrwienny/MI/ALI/zgon z powodu choroby wieńcowej:
 - CAD HR = 0,72 [0,62; 0,83], [redacted]
- udar niedokrwienny/MI/ALI/zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych:
 - CAD HR = 0,73 [0,64; 0,84], [redacted]

W obu populacjach zastosowanie RVX + ASA związane było z istotną statystycznie redukcją śmiertelności ogólnej w porównaniu do monoterapii ASA:

- CAD HR = 0,77 [0,65; 0,90],
- CAD + IRF + MI HR = 0,74 [0,6; 1,0]¹.

W populacji pacjentów z CAD nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania odnośnie do odsetka pacjentów poddanych hospitalizacji ogółem oraz hospitalizacji z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe. W grupie RVX + ASA w porównaniu z ASA zmniejszył się natomiast hazard względny hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 0,92 [0,85; 1,00], p = 0,046).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wśród pacjentów z CAD, [redacted], w grupie RVX + ASA w porównaniu z grupą ASA nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka wystąpienia krwawień wewnątrzczaszkowych, a także poważnych krwawień prowadzących do zgonu. W populacji CAD wśród stosujących RVX + ASA odnotowano zwiększone ryzyko występowania poważnego krwawienia ogółem (HR = 1,66 [1,37; 2,03]) [redacted] w porównaniu z leczonymi ASA, [redacted]. Należy podkreślić, że w badaniu COMPASS definicja poważnego krwawienia była szeroka i obejmowała także każde krwawienie prowadzące do hospitalizacji.

■ Korzyść kliniczna

W populacji CAD wykazano istotną statystycznie przewagę RVX + ASA nad ASA odnośnie do łącznej analizy korzyści klinicznych (ang. *net clinical benefit*), której komponenty stanowiły:

- I° punkt końcowy dotyczący skuteczności terapii (MACE),
- I° punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa terapii (krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w miejscu krytycznym),

co zgodnie z definicją analizowanego punktu końcowego oznacza, że korzyści z redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przewyższają ryzyko związane z krwawieniami (HR = 0,78 [0,69; 0,90]).

¹ Wartość RR = 0,75 [0,56; 0,996], NNT = 50 [25; 2381].

■ Wnioski końcowe

Podsumowując, rywaroksaban w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym stosowany w ramach prewencji wtórnej u pacjentów z chorobą wieńcową i obecnymi czynnikami ryzyka tj. współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie [REDACTED].
[REDACTED]. Terapia w porównaniu ze standardowym leczeniem zmniejsza śmiertelność ogólną pacjentów o 23%, [REDACTED].
[REDACTED]

1. Cel i zakres analizy

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Xarelto® (rywaroksaban, RVX) stosowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w profilaktyce wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (ang. *coronary artery disease*, CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (ang. *impaired renal function*, IRF; eGFR<60 ml/min) oraz z zawałem serca w wywiadzie (ang. *myocardial infarction*, MI), gdzie czas od wystąpienia zawału wynosi ≥ 12 mies.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2]

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [3].

Tabela 1.
PICOS dla analizy klinicznej

Kryteria	Opis
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce dobowej 75–100 mg.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> Terapia standardowa obejmująca stosowanie kwasu acetylosalicylowego w niskich dawkach (75–100 mg).

Kryteria	Opis
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ● Złożone punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu lub zawału serca (inne określenie takiego złożonego punktu końcowego to poważne zdarzenie sercowo naczyniowe (MACE; ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>)), ○ wystąpienie udaru niedokrwienego, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z powodu choroby serca, ○ wystąpienie udaru niedokrwienego, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z przyczyny sercowo naczyniowej. ● Pojedyncze punkty końcowe dotyczące skuteczności (w tym pojedyncze komponenty punktów złożonych) tj. wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> ○ zawału serca, ○ udaru mózgu, ○ niedokrwienego lub nieokreślonego udaru mózgu, ○ udaru krwotocznego, ○ zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych, ○ zgonu z przyczyn innych niż sercowo naczyniowe, ○ zgonów ogółem, ○ niewydolności serca, ○ migotania przedsionków, ○ zakrzepicy w stencie, ○ hospitalizacji ogółem, ○ hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej, ○ hospitalizacji z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, ○ konieczności przeprowadzenia amputacji kończyny. ● Pojedyncze punkty końcowe związane z bezpieczeństwem terapii tj. wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> ○ poważnych krwawień, ○ krwawień zakończonych zgonem, ○ niezakończonych zgonem, objawowych krwawień wewnątrzczaszkowych, ○ niezakończonych zgonem, innych niż wewnątrzczaszkowe, krwawień objawowych w krytycznym miejscu, ○ krwawień z układu pokarmowego, ○ krwawień wewnątrzczaszkowych, ○ krwawień z układu moczowego, ● Jakość życia pacjentów.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> ● Badania randomizowane, ● badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej): <ul style="list-style-type: none"> ○ prospektywne, ○ retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów, ● przeglądy systematyczne dla interwencji.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne z randomizacją (RCT), badania dotyczące efektywności rzeczywistej (RWD/RWE, ang. *real world data/real-world efficacy*) obserwacyjne oraz przeglądy systematyczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – badania RCT

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową Poszukiwano prac przeprowadzonych w populacji zgodnej z PICOS (Tabela 1), a w przypadku ich braku uwzględniano również badania dotyczące populacji szerszej, ale obejmującej podgrupy odpowiadające populacji docelowej.	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci bez CAD; • Dzieci, młodzież; • CAD analizowane w ramach szerszej podgrupy (np. pacjentów z migotaniem przedsionków)
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce dobowej 75–100 mg. 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia standardowa obejmująca stosowanie kwasu acetylosalicylowego w niskich dawkach (75–100 mg). 	<ul style="list-style-type: none"> • x

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Złożone punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu lub zawału serca (inne określenie takiego złożonego punktu końcowego to poważne zdarzenie sercowo naczyniowe (MACE; ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>)), ○ wystąpienie udaru niedokrwiennego, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z powodu choroby serca, ○ wystąpienie udaru niedokrwiennego, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z przyczyny sercowo naczyniowej. • Pojedyncze punkty końcowe dotyczące skuteczności (w tym pojedyncze komponenty punktów złożonych) tj. wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> ○ zawału serca, ○ udaru mózgu, ○ niedokrwiennego lub nieokreślonego udaru mózgu, ○ udaru krwotocznego, ○ zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych, ○ zgonu z przyczyn innych niż sercowo naczyniowe, ○ zgonów ogółem, ○ niewydolności serca, ○ migotania przedsionków, ○ zakrzepicy w stencie, ○ hospitalizacji ogółem, ○ hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej, ○ hospitalizacji z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, ○ konieczności przeprowadzenia amputacji kończyny. • Pojedyncze punkty końcowe związane z bezpieczeństwem terapii tj. wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> ○ poważnych krwawień, ○ krwawień zakończonych zgonem, ○ niezakończonych zgonem, objawowych krwawień wewnątrzczaszkowych, ○ niezakończonych zgonem, innych niż wewnątrzczaszkowe, krwawień objawowych w krytycznym miejscu, ○ krwawień z układu pokarmowego, ○ krwawień wewnątrzczaszkowych, ○ krwawień z układu moczowego, • Jakość życia pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Kliniczne badania randomizowane • Przedłużenia badań randomizowanych 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym jednoramienne • Opisy pojedynczych przypadków, • Opracowania wtórne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych, • abstrakty konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej) opublikowane po 2014 roku 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych • Abstrakty konferencyjne opublikowane przed 2014 rokiem

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – badania RWD

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową <p>Poszukiwano prac przeprowadzonych w populacji zgodnej z PICOS (Tabela 1), a w przypadku ich braku uwzględniano również badania dotyczące populacji szerszej, ale obejmującej podgrupy odpowiadające populacji docelowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci bez CAD; • Dzieci, młodzież; • CAD analizowane w ramach szerszej podgrupy (np. pacjentów z migotaniem przedsionków)
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce dobowej 75–100 mg. 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Bez ograniczeń 	<ul style="list-style-type: none"> • x

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ● Złożone punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu lub zawału serca (inne określenie takiego złożonego punktu końcowego to poważne zdarzenie sercowo naczyniowe (MACE; ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>)), ○ wystąpienie udaru niedokrwiennego, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z powodu choroby serca, ○ wystąpienie udaru niedokrwiennego, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z przyczyny sercowo naczyniowej. ● Pojedyncze punkty końcowe dotyczące skuteczności (w tym pojedyncze komponenty punktów złożonych) tj. wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> ○ zawału serca, ○ udaru mózgu, ○ niedokrwiennego lub nieokreślonego udaru mózgu, ○ udaru krwotocznego, ○ zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych, ○ zgonu z przyczyn innych niż sercowo naczyniowe, ○ zgonów ogółem, ○ niewydolności serca, ○ migotania przedsionków, ○ zakrzepicy w stencie, ○ hospitalizacji ogółem, ○ hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej, ○ hospitalizacji z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, ○ konieczności przeprowadzenia amputacji kończyny. ● Pojedyncze punkty końcowe związane z bezpieczeństwem terapii tj. wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> ○ poważnych krwawień, ○ krwawień zakończonych zgonem, ○ niezakończonych zgonem, objawowych krwawień wewnątrzczaszkowych, ○ niezakończonych zgonem, innych niż wewnątrzczaszkowe, krwawień objawowych w krytycznym miejscu, ○ krwawień z układu pokarmowego, ○ krwawień wewnątrzczaszkowych, ○ krwawień z układu moczowego, ● Jakość życia pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> ● x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> ● Badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej): <ul style="list-style-type: none"> ○ prospektywne, ○ retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów w tym (w tym bazy danych z danymi medycznymi), ● Badania uwzględniające czas trwania leczenia wynoszący >3 miesiące 	<ul style="list-style-type: none"> ● Opisy pojedynczych przypadków, ● Opracowania wtórne, ● Badania uwzględniające leczenie trwające ≤3 miesiące
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ● Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, ● badania opublikowane w postaci pełnych tekstów z ograniczeniem ich publikacji do 10 lat, (od 2007 roku)* ● abstrakty konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej) opublikowane po 2014 roku 	<ul style="list-style-type: none"> ● Badania opublikowane wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych; ● Abstrakty konferencyjne opublikowane przed 2014 rokiem

*Okres 10 lat liczony wstecz od pierwszego przeszukania w ramach SLR, czyli od 2017 roku. RVX + ASA został zarejestrowany w analizowanym wskazaniu

Tabela 4.
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeglądy systematyczne

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ● Dorośli pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową <p>Poszukiwano prac przeprowadzonych w populacji zgodnej z PICOS (Tabela 1), a w przypadku ich braku uwzględniano również badania dotyczące populacji szerszej, ale obejmującej podgrupy odpowiadające populacji docelowej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● x
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ● Rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce dobowej 75–100 mg. 	<ul style="list-style-type: none"> ● x

Kryteria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Bez ograniczeń 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Złożone punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu lub zawału serca (inne określenie takiego złożonego punktu końcowego to poważne zdarzenie sercowo naczyniowe (MACE; ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>)), ○ wystąpienie udaru niedokrwiennego, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z powodu choroby serca, ○ wystąpienie udaru niedokrwiennego, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z przyczyny sercowo naczyniowej. • Pojedyncze punkty końcowe dotyczące skuteczności (w tym pojedyncze komponenty punktów złożonych) tj. wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> ○ zawału serca, ○ udaru mózgu, ○ niedokrwiennego lub nieokreślonego udaru mózgu, ○ udaru krwotocznego, ○ zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych, ○ zgonu z przyczyn innych niż sercowo naczyniowe, ○ zgonów ogółem, ○ niewydolności serca, ○ migotania przedsionków, ○ zakrzepicy w stencie, ○ hospitalizacji ogółem, ○ hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej, ○ hospitalizacji z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, ○ konieczności przeprowadzenia amputacji kończyny. • Pojedyncze punkty końcowe związane z bezpieczeństwem terapii tj. wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> ○ poważnych krwawień, ○ krwawień zakończonych zgonem, ○ niezakończonych zgonem, objawowych krwawień wewnątrzczaszkowych, ○ niezakończonych zgonem, innych niż wewnątrzczaszkowe, krwawień objawowych w krytycznym miejscu, ○ krwawień z układu pokarmowego, ○ krwawień wewnątrzczaszkowych, ○ krwawień z układu moczowego, • Jakość życia pacjentów. 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne spełniające kryteria Cook'a 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy niesystematyczne (niepełniające kryteriów Cook'a)
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim, • Przeglądy opublikowane w formie pełnotekstowej 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne opublikowane wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Przeprowadzono przeszukania elektronicznych źródeł informacji odpowiadające zaleceniom zawartym w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- PubMed, w tym MEDLINE,
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką kardiologiczną,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA).

[Redacted text block]

W związku z powyższym przeprowadzono własne przeszukanie 3., którego celem było uzupełnienie ww. przeszukań o przeszukane bazy CENTRAL w celu identyfikacji badań efektywności rzeczywistej (RWD/RWE).

[Redacted text block] W strategiach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odpowiadające ocenianej interwencji, komparatorom i metodyce badań, które następnie połączono operatorami logicznymi. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych.

- I aktualizacja przeszukania podstawowego: 2 stycznia 2018 roku,
- II aktualizacja przeszukania podstawowego: 1 marca 2018 roku (Aneks B).

W ramach niniejszej analizy dokonano III i IV aktualizacji przeszukania podstawowego z SLR, która została przeprowadzona odpowiednio 30 lipca 2018 roku oraz 8 stycznia 2019 roku (Aneks B).

Natomiast przeszukiwanie uzupełniające przeprowadzone w bazie CENTRAL, ukierunkowane na identyfikację badań RWD/RWE przeprowadzono 31 lipca 2018 roku a zaktualizowano 8 stycznia 2019 roku (Aneks B).

Przeszukanie dla przeglądów systematycznych zostało przeprowadzone 20 maja 2019 roku w ramach uzupełnienia analizy klinicznej zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz HTA.

2.4. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach przeprowadzonych przez HTAC selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (■■■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

2.5. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia zaproponowanego przez The Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego. Narzędzie służące do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB, ang. *Risk of Bias*) zaproponowane przez The Cochrane Collaboration obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu losowego przydziału w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia uczestników i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- analizy niepełnych wyników,
- kompletności raportowanie wyników,
- innych obszarów.

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie

ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Aneks F).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, zawał serca w wywiadzie, niewydolność serca w wywiadzie, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przesączanie kłębuszkowe GFR),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga podania, schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

2.6. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez innego analityka (■).

2.7. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (■).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie.

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Przedstawiono także wyniki raportowane przez autorów badania podane w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2010 oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. Wyniki przeszukań

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz jego aktualizacji zidentyfikowano łącznie 28 216 pozycji literaturowych (po eliminacji powtórzeń; Rysunek 2, Rysunek 3, Rysunek 4 oraz Aneks C (szczegółowe wyniki przeszukań)). Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 1057 publikacji (778 dla badań RCT , 283 dla badań RWE/RWD i 1 publikację dla przeglądów systematycznych).

Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło 1 badanie z randomizacją (COMPASS) opisane w 12 publikacjach, [REDACTED]

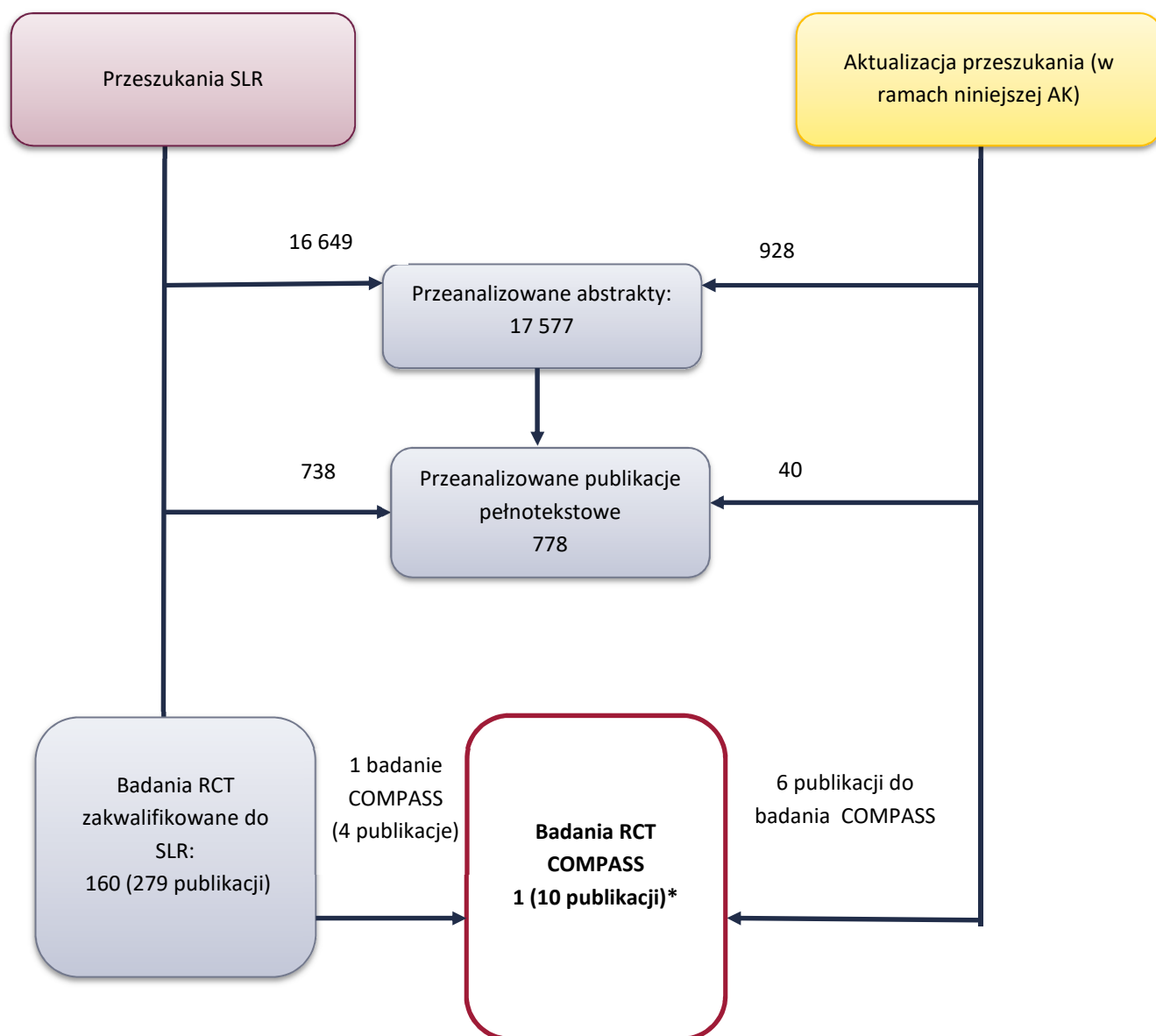
W toku przeszukań odnaleziono ponadto jeden przegląd systematyczny dla RVX + ASA, nie odnaleziono natomiast żadnych badań efektywności rzeczywistej dla ocenianej interwencji (Tabela 5).

Tabela 5.
Badania włączone do analizy klinicznej

Badanie (AKRONIM)	Publikacja	Typ publikacji	Ref.	
COMPASS	Eikelboom 2017*	Publikacja pełnotekstowa	[6]	
	Connolly 2017	Publikacja pełnotekstowa	[7]	
	Anand 2017	Publikacja pełnotekstowa	[8]	
	Anand 2018	Publikacja pełnotekstowa	[9]	
	Bosch 2017	Publikacja pełnotekstowa	[10]	
	Bhatt 2017	Prezentacja konferencyjna	[11]	
	Eikelboom 2017	Prezentacja konferencyjna	[12]	
	NCT01776424	Raport z clinicaltrials (metodyka badania)	[13]	
		Raport EMA oceniający lek Xarelto	[14]	
		Raport FDA oceniający lek Xarelto	[15]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Yuan 2018		Przegląd systematyczny	[18]

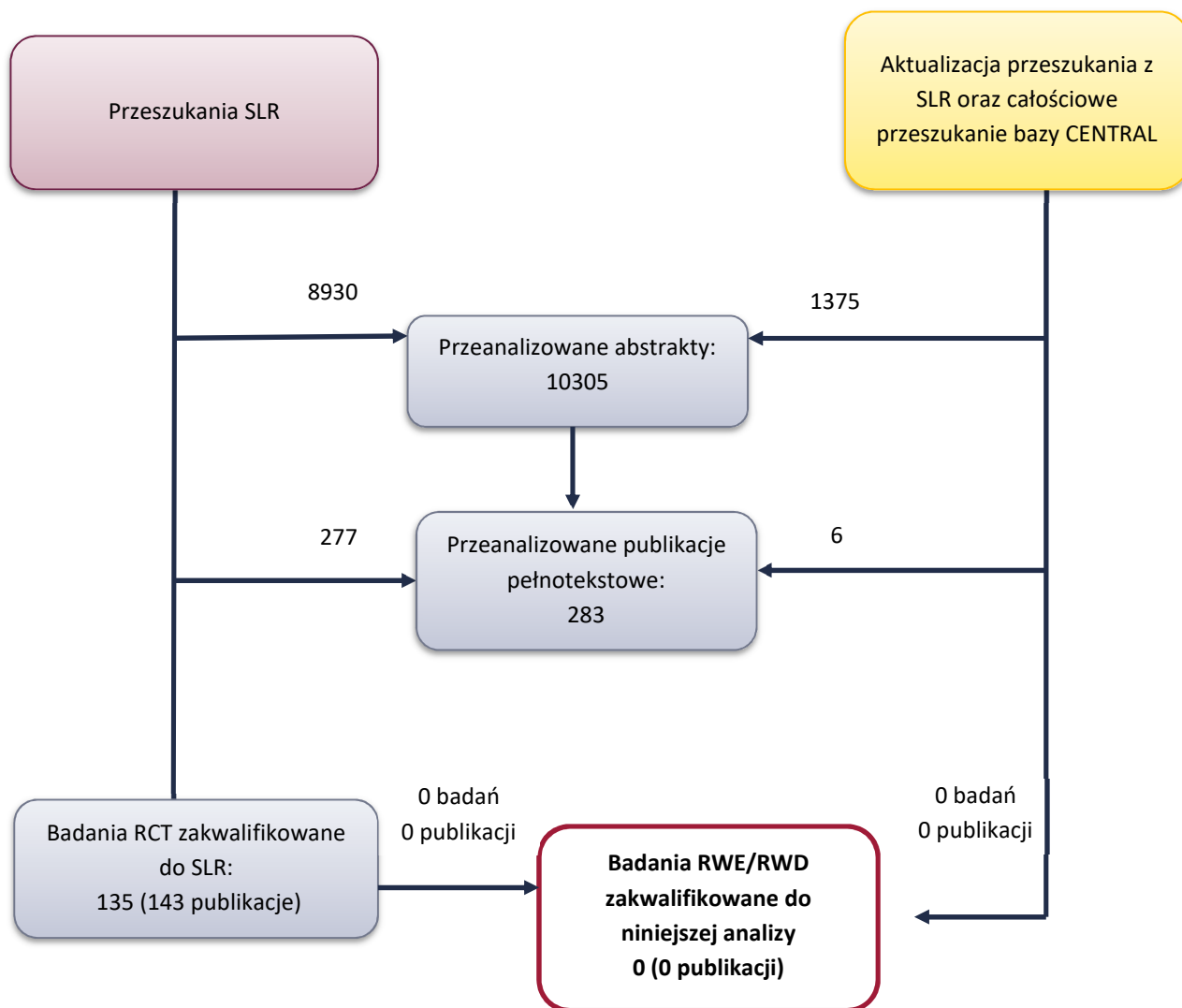
*Publikacja główna do badania COMPASS.

Rysunek 2.
Schemat podsumowujący selekcję badań RCT włączonych do niniejszej AK



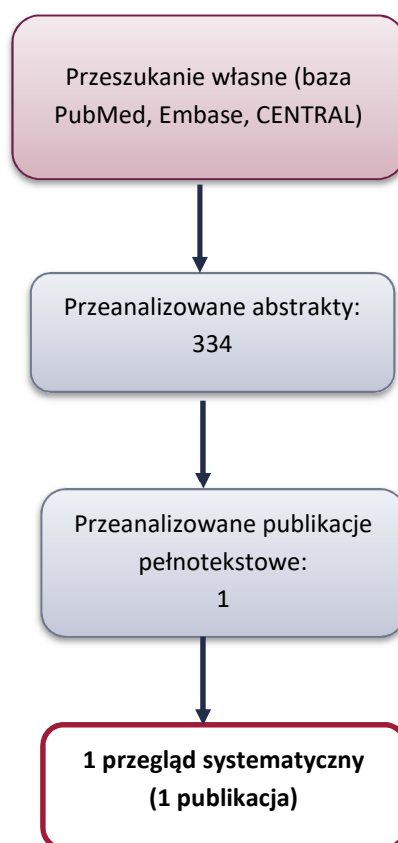
*Ponadto włączono 2 publikacje otrzymane od Zleceniodawcy [poufne]
Szczegółowe wyniki przeszukań przedstawiono w Aneksie (Aneks C, Aneks D).

Rysunek 3.
Schemat podsumowujący selekcję badań RWE/RWD włączonych do niniejszej AK



Szczegółowe wyniki przeszukań przedstawiono w Aneksie (Aneks C, Aneks D).

Rysunek 4
Schemat podsumowujący przeszukanie dla przeglądów systematycznych



3.2. Charakterystyka badania COMPASS

Badanie COMPASS stanowiło wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepią próbę kliniczną fazy III (typ II A według AOTMiT), w ramach której porównywano skuteczność i bezpieczeństwo RVX w skojarzeniu z ASA w porównaniu z ASA lub z samym RVX². Badanie COMPASS obejmowało także jego drugą część, w ramach której porównano skuteczność leczenia pacjentów z zastosowaniem inhibitora pompy protonowej (pantoprazolu) w porównaniu z brakiem tego typu leczenia (ze względu na przedmiot niniejszej analizy w przedstawianej charakterystyce badania COMPASS nie odnoszono się do tej części badania)³. Badanie COMPASS pozostaje w toku, jednak część badania dotycząca porównania RVX + ASA vs ASA została zakończona przed zaplanowanym terminem w związku z zaleceniem zespołu monitorującego bezpieczeństwo, który stwierdził znaczną korzyść kliniczną ze stosowania RVX + ASA nad ASA. Średni czas obserwacji dla porównania RVX + ASA vs ASA wyniósł 23 miesiące.

² Ze względu na przedmiot i zakres niniejszej analizy, charakterystykę badania COMPASS ograniczono do porównania RVX + ASA vs ASA.

³ W badaniu przeprowadzono stratyfikację odnośnie do ośrodka oraz stosowania terapii inhibitorem pompy protonowej.

Do grupy stosującej leczenie skojarzone RVX + ASA przydzielono losowo 9152 pacjentów, a do grupy stosującej ASA 9126 pacjentów. Pacjenci z grupy RVX + ASA otrzymywali 2,5 mg RVX doustnie 2 razy na dobę w skojarzeniu z doustnie przyjmowaną ASA w dawce 100 mg raz na dobę. W grupie kontrolnej stosowano doustnie ASA w dawce 100 mg raz na dobę i PLC odpowiadające RVX 2 razy na dobę.

Populację badaną w pracy COMPASS stanowili pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową (CAD) i/lub ze stabilną chorobą tętnic obwodowych (PAD). Charakterystyka pacjentów z obu grup była zbliżona. Średnia wieku pacjentów w obu grupach wynosiła 68 lat, większość (prawie 80%) stanowili mężczyźni, około 60% chorych należało do rasy kaukaskiej. CAD występowała u 91% pacjentów z obu grup, natomiast PAD u 27% (Rysunek 5).

W subpopulacji z CAD, zawał serca w wywiadzie oraz obecność zaburzeń pracy nerek (populacja CAD + IRF + MI) stwierdzono u 1248 pacjentów w grupie RVX + ASA (15%) oraz u 1281 pacjentów w grupie ASA (16%, Rysunek 5). W badaniu COMPASS zaburzenia pracy nerek definiowane były jako wartość przesączania kłębuszkowego GFR <60 ml/min (Rysunek 5).

Większość pacjentów uczestniczących w badaniu COMPASS doświadczyło w przeszłości zawału serca (62% w grupie RVX + ASA i 63% w grupie ASA). Rozpoznane nadciśnienie tętnicze (po 75% w każdej z grup). Wysoki odsetek pacjentów stosował w momencie randomizacji leki hipolipemizujące (90% w grupie RVX + ASA i 89% w grupie ASA), jak również leki hipotensyjne (inhibitory ACE lub ARB). U 38% pacjentów w każdej z grup występowała cukrzyca, a tytoń paliło ponad 20% pacjentów.

Charakterystyka subpopulacji pacjentów z CAD, którzy stanowili 91% populacji badania COMPASS była zbliżona do populacji ogólnej badania COMPASS. Wśród pacjentów z CAD, średni wiek pacjentów był nieco wyższy niż w populacji ogólnej pacjentów badania COMPASS i wynosił po 69 lat w obu grupach. Zawał serca w wywiadzie dotyczył 68% pacjentów z grupy RVX + ASA i 69% pacjentów z grupy ASA. Spośród całej populacji z badania COMPASS 63% przeżyło zawał serca, który miał miejsce ≥ 12 miesięcy przed randomizacją (u około 1/3 pacjentów z CAD zawał serca miał miejsce ≥ 5 lat przed randomizacją). Odnosząc się do wszystkich pacjentów po zawale serca, odsetek pacjentów z zawałem, który miał miejsce ≥ 12 miesięcy wynosił po 93% (w każdej z grup). Wielonaczyniowy obraz CAD charakteryzował odpowiednio 63% i 61% pacjentów z grupy RVX + ASA i ASA. Zabieg PCI przeszło 60% pacjentów z CAD, a zabieg CABG 30% pacjentów (Tabela 6).

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania COMPASS miał charakter złożony i obejmował wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu lub zawału serca. W badaniu oceniano również występowanie pojedynczych komponentów pierwszorzędowego punktu końcowego, w tym zawału serca, udaru mózgu oraz zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, a także inne punkty końcowe – związane z hospitalizacjami. W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano występowanie poważnych krwawień, krwawień zakończonych zgonem, jak również krwawień z określonych obszarów ciała (np. krwawienie z układu pokarmowego). Analizę skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT).

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono jako niskie w każdym z analizowanych obszarów. Sponsorem badania była firma Bayer.

W wynikach analizy klinicznej uwzględniono wyniki dla populacji:

- **CAD** (pacjenci z badania COMPASS ze zdiagnozowaną CAD)
- **CAD + IRF + MI** (pacjenci z badania COMPASS ze zdiagnozowaną CAD, z obecnymi zaburzeniami pracy nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz zawałem serca w wywiadzie).

Rysunek 5.
Schemat badania COMPASS uwzględniający liczebności w subpopulacji CAD, PAD oraz CAD z PAD

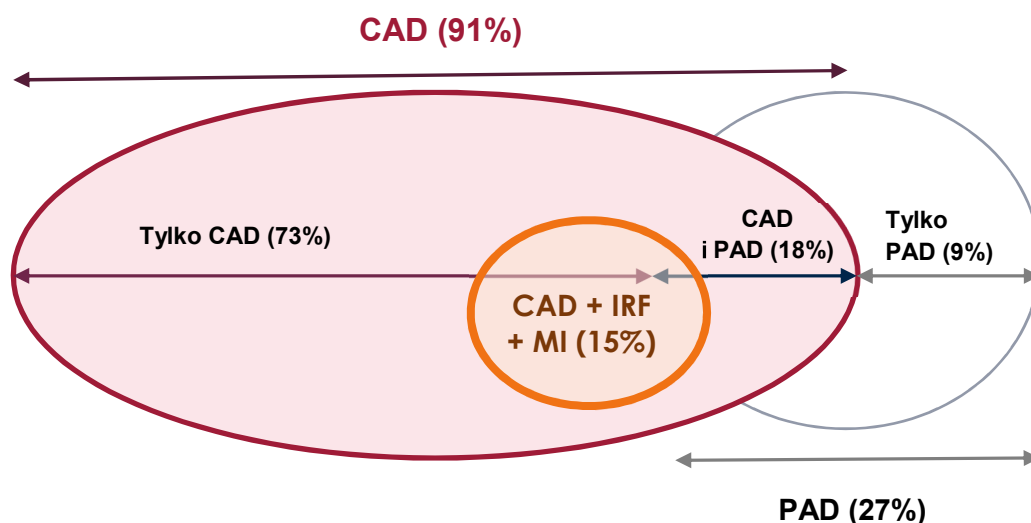


Tabela 6.
Charakterystyka populacji pacjentów z CAD w badaniu COMPASS (na podstawie publikacji Connolly 2017)

Cecha populacji	Grupa	
	RVX + ASA	ASA
Liczba pacjentów	8313	8261
Wiek w latach, mediana (zakres)	69 (65–73)	69 (65–73)
Płeć (%)	Kobiety	21%
	Mężczyźni	79%
Zawał serca w wywiadzie oraz obecność zaburzeń pracy nerek (CAD + IRF + MI, %)	15%*	16%*
Choroba tętnic obwodowych (%)	20%	20%
Współczynnik BMI [kg/m ²], średnia (SD)	28,4 (4,7)	28,5 (4,7)
Udar mózgu w wywiadzie (%)	3%	3%
Zawał serca w wywiadzie (%)	68%	69%
<1 roku	5%	5%

Cecha populacji	Grupa		
	RVX + ASA	ASA	
Czas od zawału serca (%)	1–2 lata	10%	9%
	2–5 lat	19%	20%
	≥ 5 lat	34%	35%
Niewydolność serca w wywiadzie (%)	23%	23%	
Wielonaczyniowa choroba wieńcowa (%)	63%	61%	
Zabieg PCI (%)	60%	59%	
Zabieg CABG (%)	33%	31%	
Palenie tytoniu (%)	Obecnie	20%	20%
	W przeszłości	47%	47%
	Nigdy	bd	bd
Nadciśnienie tętnicze (%)	76%	75%	
Cukrzyca (%)	37%	37%	
Ciśnienie krwi [mmHg], średnia (SD)	Skurczowe	135 (17)	135 (17)
	Rozkurczowe	77 (10)	78 (10)
Cholesterol całkowity [mmol/l], średnia (SD)	bd	bd	
Przesączanie kłębuszkowe GFR [ml/min], średnia (SD)	73,9 (17,6)	73,7 (17,9)	
Wcześniej stosowane leki (%)	Inhibitory ACE lub ARB	72%	72%
	Blokery wapnia	26%	27%
	β-blokery	74%	75%
	Leki hipolipemizujące	92%	92%
	Inhibitory pompy protonowej	bd	bd
	Leki przeciwplatekcyjne	bd	bd

* Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

4. Wyniki analizy klinicznej

4.1. Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Stosowanie RVX skojarzonego z ASA wykazuje istotną statystycznie przewagę nad monoterapią ASA w ocenie I^o punktu końcowego (MACE; Tabela 7). Ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu lub zawału serca było o 35% niższe w grupie leczonej terapią złożoną w porównaniu z monoterapią ASA, [REDACTED] niż u ogółu chorych z CAD ([REDACTED] HR = 0,75, NNT = 72).

Ryzyko wystąpienia wszystkich II^o punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (udar niedokrwienny/zawał serca) lub zdarzeniami w obrębie kończyn (ostre niedokrwienie kończyn), a także ze zgonami z powodu ww. zdarzeń było znamienne statystycznie niższe w grupie stosującej RVX + ASA w porównaniu z monoterapią ASA (Tabela 8), [REDACTED] w porównaniu do ogółu chorych z CAD.

W obu populacjach zastosowanie RVX + ASA związane było z istotną statystycznie redukcją śmiertelności ogólnej w porównaniu do monoterapii ASA (Tabela 8).

W ocenie pozostałych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi lub występujących w obrębie kończyn w grupie pacjentów otrzymujących RVX + ASA w porównaniu z ASA odnotowano istotne statystycznie niższe ryzyko wystąpienia:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- w populacji pacjentów CAD:
 - zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych,
 - zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, [REDACTED]
 - udaru, [REDACTED]
 - [REDACTED] (Tabela 9).

Tabela 7.
Skuteczność terapii wyrażona MACE (I^o punkt końcowy) w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA

Populacja	RVX + ASA (n/N (%))	ASA (n/N (%))	RVX + ASA vs ASA			
			HR [95% CI]	RR [95% CI]	NNT [95%CI]	P*
CAD	347/8313 (4%)	460/8261 (6%)	0,74 [0,65; 0,86]	0,75 [0,65; 0,86]	72 [49; 136]	<0,0001
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Wartość p dla HR raportowana w publikacji.
[REDACTED]

Tabela 8.

Skuteczność terapii wyrażona zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i związanymi z kończyną oraz zgonami ogółem (II^a punkty końcowe) w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA

Populacja	RVX + ASA (n/N (%))	ASA (n/N (%))	RVX + ASA vs ASA			
			HR [95% CI]	RR [95% CI]	NNT [95%CI]	P*
Udar niedokrwienny/MI/ALI/zgon z powodu choroby wieńcowej						
CAD	299/8313 (4%)	411/8261 (5%)	0,72 [0,62; 0,83]	0,72 [0,62; 0,84]	73 [51; 132]	<0,0001
Udar niedokrwienny/MI/ALI/zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych						
CAD	349/8313 (4%)	470/8261 (6%)	0,73 [0,64; 0,84]	0,74 [0,64; 0,84]	68 [47; 121]	<0,0001
Zgony ogółem						
CAD	262/8313 (3%)	339/8261 (4%)	0,77 [0,65; 0,90]	0,77 [0,66; 0,90]	106 [66; 262]	0,0012
CAD + IRF + MI***	75/1248 (6%)	103/1281 (8%)	0,74 [0,6; 1,0]	0,75 [0,56; 0,996]	50 [25; 2381]	bd

* Wartość p dla HR raportowana w publikacji.

*** Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

Tabela 9.

Skuteczność terapii wyrażona innymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i związanymi z kończyną oraz zgonami (pozostałe punkty końcowe) w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA

Populacja	RVX + ASA (n/N (%))	ASA (n/N (%))	RVX + ASA vs ASA			P*
			HR [95% CI]	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych						
CAD	139/8313 (2%)	184/8261 (2%)	0,75 [0,60; 0,93]	0,75 [0,60; 0,93]	NNT = 181 [103; 745]	0,010
Zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe						
CAD	123/8313 (2%)	155/8261 (2%)	0,79 [0,62; 1,00]	0,79 [0,62; 0,997]	NNT = 253 [127; 17995]	0,048
Udar ogółem						
CAD ^a	74/8313 (1%)	130/8261 (2%)	0,56 [0,42; 0,75]	0,57 [0,43; 0,75]	NNT = 147 [99; 288]	<0,0001

Populacja	RVX + ASA (n/N (%))	ASA (n/N (%))	RVX + ASA vs ASA			P*
			HR [95% CI]	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Udar niedokrwienny lub nieokreślony						
CAD	60/8313 (1%)	120/8261 (2%)	0,50 [0,36; 0,67]	0,50 [0,37; 0,68]	NNT = 137 [96; 241]	<0,000 1
Udar krwotoczny						
CAD	14/8313 (<1%)	10/8261 (<1%)	1,39 [0,62; 3,32]	1,39 [0,62; 3,13]	0,0005 [-0,001; 0,002]	0,43
Zawał serca						
CAD	169/8313 (2%)	195/8261 (2%)	0,86 [0,70; 1,05]	0,86 [0,70; 1,06]	-0,003 [-0,01; 0,001]	0,15
MI/nagła śmierć sercowa^b						
CAD	234/8313 (3%)	273/8261 (3%)	0,85 [0,71; 1,01]	0,85 [0,72; 1,01]	-0,005 [-0,01; 0,0003]	0,065
MI/zgon z powodu choroby wieńcowej/nagła śmierć sercowa/przywrócona akcja serca/niestabilna dławica piersiowa^{b,c}						
CAD	264/8313 (3%)	314/8261 (4%)	0,83 [0,71; 0,98]	0,84 [0,71; 0,98]	NNT = 160 [85; 1503]	0,028
Niewydolność serca						
CAD	178/8313 (2%)	182/8261 (2%)	0,97 [0,79; 1,19]	0,97 [0,79; 1,19]	-0,001 [-0,01; 0,004]	0,78
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego						
CAD	530/8313 (6%)	553/8261 (7%)	0,95 [0,84; 1,07]	0,95 [0,85; 1,07]	-0,003 [-0,01; 0,004]	0,39
Zakrzepica w stencie						
CAD	50/8313 (1%)	46/8261 (1%)	1,08 [0,72; 1,61]	1,08 [0,72; 1,61]	0,0004 [-0,002; 0,003]	0,71
AF (migotanie przedsionków)						
CAD	121/8313 (1%)	121/8261 (1%)	bd	0,99 [0,77; 1,28]	-0,0001 [-0,004; 0,004]	bd

* Wartość p dla HR raportowana w publikacji.

a) Wśród 5 pacjentów w grupie RVX + ASA i 9 pacjentów w grupie ASA odnotowano AF oraz udar.

b) Analiza post-hoc.

c) We wstępnej analizie analizowano także punkt końcowy: MI/zgon z powodu choroby wieńcowej/nagła śmierć sercowa/przywrócona akcja serca. Dla porównania RVX + ASA vs ASA: HR [95% CI] wyniósł 0,82 [0,69; 0,97].

4.2. Hospitalizacje

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RVX + ASA i ASA odnośnie do odsetka pacjentów poddanych hospitalizacji ogółem oraz hospitalizacji z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe. W grupie RVX + ASA w porównaniu z grupą kontrolną wystąpiło zmniejszenie hazardu względnego hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wartość p wynosząca 0,046 dla HR 0,92 [0,85; 1,00] wskazuje, że hazard względny jest istotny statystycznie. Natomiast wartości RR i NNT dla tego punktu końcowego znajdują się na granicy istotności statystycznej – ta rozbieżność wynika z tego z parametr HR jest testem czulszym – uwzględnia nie tylko liczbę zdarzeń, ale również czas ich wystąpienia (Tabela 10).

Tabela 10.
Odsetek pacjentów poddanych hospitalizacji w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA

Populacja	RVX + ASA (n/N (%))	ASA (n/N (%))	RVX + ASA vs ASA			
			HR [95% CI]	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	P*
Hospitalizacja ogółem						
CAD	2369/8313 (29%)	2402/8261 (29%)	0,98 [0,92; 1,04]	0,98 [0,93; 1,03]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,46
Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych						
CAD	1189/8313 (14%)	1270/8261 (15%)	0,92 [0,85; 1,00]^a	0,93 [0,86; 1,001]	-0,01 [-0,02; 0,0001]	0,046
Hospitalizacja z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe						
CAD	1552/8313 (19%)	1481/8261 (18%)	1,05 [0,98; 1,13]	1,04 [0,98; 1,11]	0,01 [-0,004; 0,02]	0,18

* Wartość p dla HR raportowana w publikacji.

a) Dane uznano za istotne statystycznie na podstawie wartości p.

4.3. Bezpieczeństwo terapii

Wśród pacjentów z CAD, [REDAKTOWANE], w grupie RVX + ASA w porównaniu z ASA nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do krwawień najpoważniejszych w swoich konsekwencjach, tj. wewnątrzczaszkowych (Tabela 11) i poważnych krwawień prowadzących do zgonu (Tabela 12), a także krwawień poważnych lub zagrażających życiu wg kryteriów GUSTO (tj. wewnątrzczaszkowych lub wymagających leczenia lekami inotropowymi (Tabela 12)).

Według kryteriów ISTH „krwawienie poważne” obejmuje krwawienie zakończone zgonem, objawowe krwawienie w krytycznym miejscu (dostawowe, domięśniowe, wewnątrzrdzeniowe, wewnątrzczaszkowe, wewnątrzgałkowe, doosierdziowe, zaotrzewnowe, z dróg oddechowych, wątroby, trzustki, nadnerczy lub nerek) lub do miejsca operacji wymagające ponownej operacji. W badaniu COMPASS zastosowano także modyfikację kryteriów ISTH uwzględniającą również krwawienia prowadzące do hospitalizacji (w tym wymagające przyjęcia na oddział intensywnej terapii z wypisem tego samego dnia). W populacji pacjentów z CAD w grupie RVX + ASA wyższe niż w grupie kontrolnej było też ryzyko wystąpienia:

- poważnego krwawienia ogółem,

- innego poważnego krwawienia,
[REDAKTED]
- poważnego krwawienia wg kryteriów ISTH,
[REDAKTED]
- umiarkowanego krwawienia wg kryteriów GUSTO,
- konieczności przeprowadzenia transfuzji w ciągu 48 godz. po krwawieniu,
- mniejszego krwawienia (Tabela 12).

[REDAKTED]

Przeprowadzono analizę post-hoc w badaniu COMPASS, której celem była ocena efektów terapii ocenianych w 1., 2. i 3. roku jej trwania. Analiza ta wykazała, że poważne krwawienia występowały częściej w grupie RVX + ASA w porównaniu z ASA tylko w 1. roku trwania terapii [7].

Wśród pacjentów z CAD, w grupie RVX + ASA wyższe niż w grupie ASA było ryzyko wystąpienia krwawienia z układu pokarmowego oraz w obrębie skóry lub w miejscu iniekcji. [REDAKTED]

[REDAKTED] Zwrócenia uwagi wymaga jednak fakt, że w około 23% przypadków krwawień z układu pokarmowego u pacjentów wykryto następnie nowotwory tego układu [19].

Tabela 11.
Wstępowanie krwawień z podziałem na lokalizację w badaniu COMPASS dla porównania RVX +ASA vs ASA

Populacja	RVX + ASA (n/N (%))	ASA (n/N (%))	RVX + ASA vs ASA			P*
			HR [95% CI]	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Układ pokarmowy						
CAD	130/8313 (2%)	61/8261 (1%)	2,13 [1,57; 2,88]	2,12 [1,56; 2,87]	NNH = 121 [86; 199]	<0,0001
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Wewnątrzczaszkowe						
CAD	26/8313 (<1%)	23/8261 (<1%)	1,12 [0,64; 1,96]	1,12 [0,64; 1,97]	0,0003 [-0,001; 0,002]	0,69
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Skóra lub miejsce iniekcji						
CAD	25/8313 (<1%)	10/8261 (<1%)	2,47 [1,19; 5,14]	2,48 [1,19; 5,17]	NNH = 556 [313; 2492]	0,012
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
Układ moczowy						
CAD	13/8313 (<1%)	21/8261 (<1%)	0,61 [0,31; 1,23]	0,62 [0,31; 1,23]	-0,001 [-0,002; 0,0004]	0,16
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

bd – brak danych
* Wartość p dla HR raportowana w publikacji.

Tabela 12.
Występowanie krwawień w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA

Populacja	RVX + ASA (n/N (%))	ASA (n/N (%))	RVX + ASA vs ASA			
			HR [95% CI]	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	P*
Poważne krwawienie ogółem^a						
CAD	263/8313 (3%)	158/8261 (2%)	1,66 [1,37; 2,03]	1,65 [1,36; 2,01]	NNH = 79 [57; 129]	<0,0001
Poważne krwawienie zakończone zgonem						
CAD	14/8313 (<1%)	9/8261 (<1%)	1,55 [0,67; 3,58]	1,55 [0,67; 3,57]	0,001 [-0,001; 0,002]	0,30
Niezakończone zgonem objawowe ICH						
CAD	19/8313 (<1%)	19/8261 (<1%)	0,99 [0,52; 1,87]	0,99 [0,53; 1,88]	-0,00001 [-0,001; 0,001]	0,98
Niezakończone zgonem lub ICH, objawowe krwawienie w krytycznym miejscu^b						
CAD	36/8313 (<1%)	25/8261 (<1%)	1,42 [0,85; 2,36]	1,43 [0,86; 2,38]	0,001 [-0,001; 0,003]	0,18
Inne poważne krwawienie						
CAD	194/8313 (2%)	105/8261 (1%)	1,85 [1,46; 2,34]	1,84 [1,45; 2,32]	NNH = 94 [68; 151]	<0,0001
Krwawienie zakończone zgonem lub objawowe ICH						
CAD	33/8313 (<1%)	28/8261 (<1%)	1,17 [0,71; 1,93]	1,17 [0,71; 1,94]	0,001 [-0,001; 0,002]	0,54
Krwawienie zakończone zgonem lub objawowe krwawienie w krytycznym miejscu^b lub do miejsca operacji wymagające ponownej operacji						
CAD	76/8313 (1%)	58/8261 (1%)	1,30 [0,92; 1,83]	1,30 [0,93; 1,83]	0,002 [-0,001; 0,005]	0,13

Populacja	RVX + ASA (n/N (%))	ASA (n/N (%))	RVX + ASA vs ASA			
			HR [95% CI]	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	P*
Poważne krwawienie wg kryteriów ISTH^e						
CAD	186/8313 (2%)	105/8261 (1%)	1,77 [1,39; 2,24]	1,76 [1,39; 2,23]	NNH = 103 [73; 176]	<0,0001
Poważne lub zagrażające życiu krwawienie wg kryteriów GUSTO^f						
CAD	30/8313 (<1%)	28/8261 (<1%)	1,06 [0,63; 1,78]	1,06 [0,64; 1,78]	0,0002 [-0,002; 0,002]	0,82
Umiarkowane krwawienie wg kryteriów GUSTO^g						
CAD	76/8313 (1%)	37/8261 (<1%)	2,04 [1,38; 3,03]	2,04 [1,38; 3,02]	NNH = 214 [139; 462]	0,0003
Transfuzja w ciągu 48 godz. po krwawieniu						
CAD	79/8313 (1%)	41/8261 (1%)	1,92 [1,31; 2,80]	1,91 [1,31; 2,79]	NNH = 220 [140; 509]	0,0006
Mniejsze krwawienie						
CAD	775/8313 (8%)	454/8261 (6%)	1,74 [1,55; 1,95]	1,70 [1,52; 1,90]	NNH = 26 [21; 32]	<0,0001

bd – brak danych; GUSTO – ang. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries*; ISTH – Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy (ang. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*)
 * Wartość p dla HR raportowana w publikacji.

- a) Jeśli u pacjenta wystąpiło więcej niż jedno poważne krwawienie, w analizie uwzględniono tylko najcięższe.
- b) Dostawowe, domięśniowe, wewnątrzrdzeniowe, wewnątrzczaszkowe, wewnątrzgałkowe, doosierdziowe, zaostrzewne, z dróg oddechowych, wątroby, trzustki, nadnerczy lub nerek.
- c) Nie zakończone zgonem i nie występujące w krytycznym miejscu.
- d) Nie zakończone zgonem, nie występujące w krytycznym miejscu i nie prowadzące do ponownej operacji.
- e) Kryteria ISTH dla poważnych krwawień nie uwzględniają krwawień prowadzących do hospitalizacji (w tym wymagających przyjęcia na oddział intensywnej terapii z wypisem tego samego dnia).
- f) Wewnątrzmożgowe lub wymagające leczenia lekami inotropowymi.
- g) Inne krwawienie wymagające transfuzji.

4.4. Korzyść kliniczna

W badaniu COMPASS do oceny korzyści klinicznej wykorzystano złożony punkt końcowy (ang. *net clinical benefit*), którego komponenty stanowiły:

- I^o punkt końcowy dotyczący skuteczności terapii (MACE),
- I^o punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa terapii (krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w miejscu krytycznym).

W ocenie łącznej korzyści klinicznych (ang. *net clinical benefit*) wykazano istotną statystycznie przewagę RVX + ASA nad ASA w populacji pacjentów z CAD, co zgodnie z definicją analizowanego punktu końcowego oznacza, że korzyści z redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przewyższają ryzyko związane z krwawieniami (Tabela 13).

Tabela 13.

Łączna analiza korzyści klinicznych (ang. *net clinical benefit*): MACE/krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w krytycznym miejscu*, w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA

Populacja	RVX + ASA (n/N (%))	ASA (n/N (%))	RVX + ASA			P**
			HR [95% CI]	RR [95% CI]	NNT [96% CI]	
CAD	392/8313 (5%)	494/8261 (6%)	0,78 [0,69; 0,90]	0,79 [0,69; 0,90]	80 [52; 173]	0,0003

* Dostawowe, domięśniowe, wewnątrzrdzeniowe, wewnątrzczaszkowe, wewnątrzga kowe, doosierdziowe, zaotrzewnowe, z dróg oddechowych, wątroby, trzustki, nadnerczy lub nerek.

** Wartość p dla HR raportowana w publikacji.

5. Opracowania wtórne

W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny dotyczący stosowania RVX+ASA w profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z CAD. Charakterystykę, wnioski oraz ocenę jakości metodologicznej (ocena według skali AMSTAR2) odnalezionego przeglądu przedstawiono poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Charakterystyka odnalezionego przeglądu systematycznego Yuan 2018

Obszar	Opis
Autor i rok [ref]	Yuan 2018 [18]
Cel	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RVX dodanego do leków przeciwplateletowych stosowanych u pacjentów z CAD (zarówno stabilną, jak i u pacjentów będących w ostrych stanach wieńcowych)*
Źródła informacji med. (data przeszukania / rodzaj analizy)	MEDLINE, EMBASE, www.clinicaltrials.gov, Google Scholar (listopad–grudzień 2017) Przegląd systematyczny i metaanaliza
Porównywane interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • RVX +ASA vs ASA • RVX + DAPT (CLP +ASA) • RVX + CLP/TIC vs ASA + CLP/TIC
Liczba badań (liczba pacjentów)	4* (40 148)
Wnioski	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność schematów leczenia przeciwplateletowego skojarzonych z RVX. Istotną statystycznie przewagę schematów z RVX nad schematami bez RVX stwierdzono odnośnie do złożonego punktu końcowego**, zgonów ogółem, zgonów z powodów sercowych oraz MI (odpowiednio: OR = 0,81 [0,74; 0,88]; OR = 0,82 [0,73; 0,92]; OR = 0,80 [0,69; 0,92]; OR = 0,87 [0,77; 0,98]). Różnica względem występowania udarów nie była istotna statystycznie. • Podobne wyniki uzyskano w populacji pacjentów ze stabilną CAD (odpowiednio: OR = 0,75 [0,66; 0,86]; OR = 0,82 [0,70; 0,95] i OR = 0,78 [0,63; 0,96] (wyjątek stanowiło występowanie MI, gdzie różnica pomiędzy ocenianymi schematami nie była istotna statystycznie (OR = 0,86 [0,70; 1,06])) • Analiza bezpieczeństwa wykazała, że dodanie RVX do schematów przeciwplateletowych wiąże się z większą częstością pojawienia się krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz krwawienia wg kryteriów ISTH (odpowiednio: OR = 1,63 [1,04; 2,56] i OR = 1,80 [1,45; 2,22]). • Natomiast w przypadku populacji badania uwzględniającego pacjentów ze stabilną CAD wykazano, że dodanie RVX do leczenia przeciwplateletowego wiąże się podobnie jak w przypadku całej populacji z przeglądu, z większą częstością krwawienia wg kryteriów ISTH (OR = 1,79 [1,42; 2,25]; dodanie RVX nie wpływa jednak na zwiększenie częstości krwawienia wewnątrzczaszkowego (OR = 1,16 [0,67; 2,01] jak miało to miejsce w przypadku ogólnej populacji z przeglądu systematycznego)***
Ocena wg AMSTAR2	Niska jakość (jedna krytyczna wada + niekrytyczne wady)

DAPT – podwójna terapia przeciwplateletowa (ang. *dual antiplatelet therapy*); CLP – kłopidogrel, TIC - ikagrelor

*Włączono 3 badania z populacją pacjentów po ostrym stanie wieńcowym (ATLAS-ACS2 TIMI 51, GEMINI ACS-1, ATLAS-ACS–TIMI 46) oraz 1 badanie z populacją pacjentów ze stabilną CAD (badanie COMPASS)

**Złożony punkt końcowy w omawianym przeglądzie obejmował zgon z powodów sercowych, MI, udar i zakrzepicę w stencie.

***Analiza bezpieczeństwa wykazała, że dodanie RVX do schematów przeciwplateletowych wiąże się z większą szansą pojawienia się poważnego krwawienia, mniejszego krwawienia oraz krwawienia śródczaszkowego. Analiza ta nie uwzględniała jednak badania z populacją pacjentów ze stabilną CAD (uwzględniała pacjentów z CAD, u których wystąpił w niedawnym okresie ostry stan wieńcowy)

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

6.1. Komunikaty i alerty

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu i ASA na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Rywaroksaban

Na stronie URPL odnaleziono 2 komunikaty dotyczące rywaroksabanu. Pierwszy z nich skierowany do lekarzy dotyczył stosowania nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych tj. apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu. W komunikacie tym zawarto informację, że występowanie ciężkich krwawień, w tym krwawień powodujących zgon, nie jest ograniczone do stosowanych przez dziesięciolecia antagonistów witaminy K lub heparyny drobnocząsteczkowej, ale występuje także w przypadku wprowadzanych do obrotu nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych. Dodatkowo komunikat zawierał podkreślenie faktu, że nie wszyscy lekarze przepisujący ww. leki są wystarczająco zaznajomieni z informacjami dotyczącymi postępowania w zakresie ryzyka krwawienia [20]. W drugim odnalezionym komunikacie firma Bayer w porozumieniu z EMA przekazała informacje dotyczące wstępnych wyników przerwane badania GALILEO, przeprowadzanego w populacji pacjentów po przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej. Badanie to zostało przerwane ze względu na zwiększoną ogólną śmiertelność, ilość zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i krwawień u pacjentów leczonych rywaroksabanem. Autorzy komunikatu zaznaczają, że rywaroksaban nie został zatwierdzony w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z protezami zastawek serca, w tym pacjentów po przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej i nie powinien być stosowany u takich pacjentów [21].

Na stronie FDA odnaleziono informacje o zgłaszanych przypadkach uszkodzenia wątroby, zapalenia naczyń oraz krwotokach menstruacyjnych występujących w czasie stosowania rywaroksabanu. Amerykańska agencja zaznacza jednak, że przy zgłaszanych w systemie zdarzeniach nie ma pewności co do związku ich wystąpienia ze stosowanym produktem [22–25].

Kwas acetylosalicylowy

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa ASA na żadnej z przeszukanych stron.

6.2. Dane z bazy zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre

Zgodnie z danymi pozyskanymi z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich, od czasu wprowadzenia produktu leczniczego Xarelto (rywaroksaban) na rynek i rozpoczęcia gromadzenia z nim związanych danych (rok 2006) zgłoszono łącznie 121 371 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Najczęściej raportowano zdarzenia należące do grupy zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz do zaburzeń układu nerwowego. W przypadku ASA, dla którego rejestr zdarzeń niepożądanych prowadzony jest już od 1968 roku zgłoszono 146 214 rekordów dotyczących wystąpień zdarzeń niepożądanych, najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (Tabela 15)

Tabela 15.
Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na maj 2019) [26]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	Rywaroksaban	Kwas acetylosalicylowy
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2006	1968
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	7786	12 353
Zaburzenia serca	5020	6394
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	704	757
Zaburzenia słuchu i błędnika	734	1567
Zaburzenia endokrynologiczne	214	188
Zaburzenia wzroku/oka	2576	6912
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	41 073	56 727
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	15 288	18 160
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1366	1674
Zaburzenia układu immunologicznego	505	5027
Infekcje i infestacje	3320	3085
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	17 593	15 286
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	10 080	8689
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1640	2833
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5986	3625
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1377	1068
Zaburzenia układu nerwowego	22 978	19 744
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	71	969
Problemy z produktem	648	781
Zaburzenia psychiczne	2443	3941

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu	
	Rywaroksaban	Kwas acetylosalicylowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	9731	7077
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4081	1250
Zaburzenia układu oddechowego	15 076	17 879
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8128	25 400
Okoliczności społeczne	257	259
Procedury chirurgiczne i medyczne	2223	1043
Zaburzenia naczyniowe	18 641	11 576

6.3. Dane EMA (ADRREPORTS)

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych dla RVX i ASA raportowanych w bazie EMA przedstawia Tabela 16.

Tabela 16.
Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na maj 2019) [27]

Zdarzenia niepożądane	Rywaroksaban	Kwas acetylosalicylowy
Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych	108 674	76 450
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	7407	8079
Zaburzenia serca	4802	5050
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	588	543
Zaburzenia ucha i błędnika	593	902
Zaburzenia endokrynologiczne	206	222
Zaburzenia oka	2442	2683
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	37 979	31 983
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	13 158	11 236
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1408	1685
Zaburzenia układu immunologicznego	386	1958
Infekcje i infestacje	2813	2396
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	14 649	12 874
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	9208	6486
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1297	2148
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4502	2594
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1307	919
Zaburzenia układu nerwowego	21 238	12 963
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	72	1090

Zdarzenia niepożądane	Rywaroksaban	Kwas acetylosalicylowy
Problemy z produktem	298	385
Zaburzenia psychiczne	1654	3616
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	9055	4894
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3884	841
Zaburzenia układu oddechowego	13 919	10 314
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5241	8367
Okoliczności społeczne	177	181
Procedury chirurgiczne i medyczne	2295	1100
Zaburzenia naczyniowe	21 614	8036

7. Wnioski

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że dodanie RVX do monoterapii ASA zmniejsza ryzyko wystąpienia I^o rzędowego punktu końcowego (MACE, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe) [REDACTED] w populacji CAD, [REDACTED]. [REDACTED] terapia RVX + ASA wykazuje istotną statystycznie przewagę nad monoterapią ASA także w ocenie II^o rzędowych punktów końcowych, które dotyczą zdarzeń sercowo-naczyniowych i ostrego niedokrwienia w obrębie kończyn, a także ryzyko wystąpienia pojedynczych punktów końcowych: udaru ogółem oraz udaru niedokrwiennego. W populacji CAD stosowanie RVX i ASA w porównaniu z ASA wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, natomiast w obu analizowanych populacjach zastosowanie RVX + ASA związane było z istotną statystycznie redukcją śmiertelności ogólnej w porównaniu do monoterapii ASA.

W populacji CAD wśród stosujących RVX + ASA odnotowano zwiększone ryzyko występowania poważnego krwawienia ogółem [REDACTED] w porównaniu z leczonymi ASA, [REDACTED]. Co ważne, w obu analizowanych populacjach nie odnotowano różnic pomiędzy RVX + ASA oraz ASA odnośnie do ryzyka występowania krwawień wewnątrzczaszkowych.

Wśród pacjentów z CAD nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania odnośnie do odsetka pacjentów poddanych hospitalizacji ogółem oraz hospitalizacji z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe. W grupie RVX + ASA w porównaniu z grupą kontrolną zaobserwowano natomiast zmniejszenie hazardu względnego hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Korzyść uzyskana w ramach stosowania RVX + ASA w porównaniu z ASA odnośnie do redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przeważa nad ryzykiem krwawień, co potwierdzono wykazując korzystny wpływ interwencji w zakresie złożonego punktu końcowego odzwierciedlającego skuteczność i bezpieczeństwo terapii (ang. *net clinical benefit*: MACE/krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w miejscu krytycznym).

Podsumowując, rywaroksaban w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym stosowany w ramach prewencji wtórnej u pacjentów z chorobą wieńcową i obecnymi czynnikami ryzyka tj. współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie [REDACTED]

[REDACTED]. Terapia w porównaniu ze standardowym leczeniem zmniejsza śmiertelność ogólną pacjentów o 23%, [REDACTED]

[REDACTED].

8. Ograniczenia

W trakcie opracowania analizy klinicznej zidentyfikowano następujące ograniczenia, które należy uwzględnić podczas interpretacji przedstawionych wyników i wniosków:

1. Brak stratyfikacji w badaniu COMPASS odnośnie do MI w wywiadzie oraz obecności lub braku zaburzeń czynności nerek.
2. Badanie COMPASS zakończono przed zaplanowanym terminem w związku z zaleceniem zespołu monitorującego bezpieczeństwo, który stwierdził znaczną korzyść kliniczną ze stosowania RVX + ASA nad ASA. Zanim jednak badanie zostało wstrzymane, wzrost korzyści z terapii RVX + ASA nad ASA był obserwowany przez ponad rok.

9. Dyskusja

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2]. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (Medline, EMBASE, CENTRAL), jak również strony towarzystw naukowych i producentów leków. Pozwoliło to na identyfikację jednego badania RCT (COMPASS) porównującego leczenie skojarzone RVX i ASA z monoterapią ASA u pacjentów z CAD.

W ramach badania COMPASS analizowano pacjentów ze stabilną CAD i/lub PAD, przy czym CAD występowała u większości chorych włączonych do badania (91% pacjentów), natomiast PAD u 27% z nich. Pacjenci włączeni do badania byli obciążeni ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Prawie 70% pacjentów z CAD przeżyło zawał serca (MI), 62% chorych miało zdiagnozowaną wielonaczyniową chorobę wieńcową, a ponadto zabiegi rewaskularyzacji obejmujące PCI i CABG przeżyło odpowiednio 60% i 30% chorych. Wskazanie rejestracyjne dla RVX + ASA jest stosunkowo szerokie i obejmuje profilaktykę zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. Z tego wynika, że populacja docelowa dla RVX + ASA cechuje się dużą różnorodnością, gdyż obejmuje zarówno pacjentów z miażdżycą tętnic, ale bez dodatkowych obciążeń, u których ryzyko zgonu jest stosunkowo niewielkie, jak również obciążonych dodatkowymi schorzeniami, u których ryzyko zgonu jest znacznie większe. Do najistotniejszych czynników pogarszających rokowanie należy przeżyty zawał serca oraz niewydolność nerek, dlatego populację docelową niniejszej analizy zdefiniowano jako CAD z obecnością dwóch czynników ryzyka (CAD + IRF + MI), tj. przeżyty MI (czas od przebycia MI przynajmniej 12 mies.) oraz współistniejące zaburzenia czynności nerek. Jest to populacja o wysokich niezaspokojonych potrzebach medycznych, która ze względu na podwyższone ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych potrzebuje dostępu do skutecznych metod prewencji tego rodzaju zdarzeń. W badaniu COMPASS tak obciążeni pacjenci stanowili dość znaczną grupę, tj. 1248 pacjentów stosujących RVX + ASA oraz 1281 pacjentów przyjmujących ASA (średnio 15% wśród pacjentów z CAD).

Podstawowym celem stosowania leków w stabilnej CAD jest zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, a co za tym idzie – redukcja śmiertelności pacjentów. W badaniu COMPASS wykazano wysoką skuteczność ocenianej terapii ASA + RVX względem ASA odnośnie do I°punktu końcowego MACE tj. wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (udar, zawału serca lub zgonu z powodów sercowo-naczyniowych), [redacted] niż w populacji CAD (HR = 0,74 [0,65; 0,86]). [redacted]

Wpływ RVX + ASA na redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych znalazł odzwierciedlenie także w ramach twardego punktu końcowego, jakim jest śmiertelność pacjentów. W populacji CAD stosowanie RVX i ASA w porównaniu z ASA wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z powodu choroby wieńcowej, natomiast zarówno w tej populacji jak i wśród pacjentów z niekorzystnym rokowaniem ze względu na obecność zaburzeń pracy nerek i MI w wywiadzie zastosowanie RVX + ASA związane było ze znamiennej statystycznie redukcją śmiertelności ogólnej w porównaniu do monoterapii ASA.

Stosowanie leków wpływających na krzepliwość krwi z jednej strony związane jest z redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale z drugiej strony zwiększa ryzyko krwawień, dlatego pełna ocena wartości terapeutycznej powinna obejmować oba powyższe aspekty. W badaniu COMPASS potwierdzono, że dodanie RVX do ASA było związane z istotnie statystycznie większą korzyścią netto dla pacjentów (HR = 0,78 [0,69; 0,90]), którą oceniono w ramach złożonego punktu końcowego obejmującego skuteczność (wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych/udaru mózgu/zawału serca) i bezpieczeństwo (krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w miejscu krytycznym). Jednocześnie analiza poszczególnych rodzajów zdarzeń wskazuje, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RVX + ASA i ASA odnośnie do krwawień o najpoważniejszych konsekwencjach tj. wewnątrzczaszkowych, poważnych krwawień zakończonych zgonem oraz krwawień poważnych lub zagrażających życiu wg kryteriów GUSTO (tj. wewnątrzczaszkowych lub wymagających leczenia lekami inotropowymi). W grupie RVX + ASA w porównaniu z ASA wyższe było ryzyko krwawienia z układu pokarmowego oraz w obrębie skóry lub w miejscu iniekcji. Trzeba jednak mieć na uwadze, że po wystąpieniu krwawień z przewodu pokarmowego zdiagnozowano nowotwór tego układu w blisko 23% przypadków, a większość z nich (77%) wykryto do 6 mies. od wystąpienia krwawienia [19, 28].

Niniejszą analizę oparto zatem na wynikach badania COMPASS, którego celem było wykazanie, że RVX dodany do ASA jest skuteczniejszy odnośnie do zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w przebiegu stabilnej CAD w porównaniu z – będącą aktualnie standardem postępowania w praktyce klinicznej – monoterapią ASA. Tak zdefiniowany cel badawczy został osiągnięty, jednocześnie zaobserwowano, że stosowanie RVX było związane z istotnie statystycznie większą korzyścią netto dla pacjentów (HR = 0,78 [0,69; 0,90]), którą oceniono w ramach złożonego punktu końcowego obejmującego skuteczność (wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych/udaru mózgu/zawału serca) i bezpieczeństwo (krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w miejscu krytycznym).

Spośród pacjentów uczestniczących w badaniu COMPASS, u zdecydowanej większości odnotowano MI w wywiadzie (69% osób), przy czym zaledwie u 5% chorych wystąpił on w ciągu <1 rok od momentu włączenia do badania, u 20% w okresie od 2 do 5 lat przed randomizacją, natomiast u pozostałych 35%

ponad 5 lat przed włączeniem do badania. Co istotne, efekt terapeutyczny RVX + ASA w porównaniu z ASA odnośnie do I°punktu końcowego MACE, występowania poważnych krwawień jak i oceny korzyści klinicznej (*net clinical benefit*), jest tak samo wysoki niezależnie od czasu, który upłynął od momentu wystąpienia MI u pacjenta, na co wskazuje przeprowadzona analiza w podgrupach i wartość p dla interakcji wynosząca >0,05 (Aneks F.2).

Badanie COMPASS zakończono przed zaplanowanym terminem w związku z zaleceniem zespołu monitorującego bezpieczeństwo, który stwierdził znaczną korzyść kliniczną ze stosowania RVX + ASA nad ASA. Średni okres obserwacji w badaniu COMPASS wyniósł 1,95 roku (około 23 mies.). Uważa się, że w takim przypadku może dojść do przeszacowania efektu terapeutycznego. Zanim jednak badanie zostało wstrzymane, przewaga RVX + ASA nad ASA była obserwowana przez ponad rok.

Prezentując wyniki badania COMPASS należy podkreślić jego wysoką wiarygodność i jakość. Ocena ryzyka błędu (*Risk of bias*) zaproponowana przez Cochrane wykazała, że badanie cechuje się niskim ryzykiem błędu we wszystkich analizowanych obszarach, w tym związanych z prawidłowo przeprowadzonym procesem randomizacji oraz zaślepienia pacjentów i badaczy. Warto też zwrócić uwagę na bardzo niski odsetek pacjentów utraconych z badania (<1%, 17 pacjentów w grupie RVX + ASA i 23 pacjentów w grupie ASA).

Podsumowując, rywaroksaban w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym stosowany w ramach prewencji wtórnej u pacjentów z chorobą wieńcową i obecnymi czynnikami ryzyka tj. współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie jest skuteczną opcją zapewniającą istotną statystycznie i klinicznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz redukcję śmiertelności, przy niewielkim zwiększeniu ryzyka krwawień w porównaniu z monoterapią kwasem acetylosalicylowym. Dodanie RVX do ASA związane było z korzyścią netto, co oznacza, że korzyści związane z redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego przeważają na ewentualnym zwiększeniu ryzyka krwawień.

10. Zestawienie weryfikacyjne / ocena zgodności analizy z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Tabela 17.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>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.</i>	APD 7 Aneks B, Rozdz. 4	APD 46–61 51–60, 25–32
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	APD Rozdz. 2	APD 10–24
2. opis technologii opcjonalnych	APD Rozdz. 7	APD 46–61
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2, Aneks B	13–18, 51–60
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	13–14
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 5	33
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	1.2, 2.2	11–12, 13–14
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	1.2, 2.2 APD Rozdz. 7	11–12, 13–14 APD 46–61
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	1.2, 2.2	11–12, 13–14
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	3.1	19–21
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks B	51–60
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	3.1, Aneks C	19–21, 61–66
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	3.2, Aneks E	21–24, 72–76
13. 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	4, Aneks F	25–32, 77–84
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	6	34–36
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego [3].

11. Bibliografia

1. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2012/388/D2012000038801.pdf>.
3. [Redacted]
4. [Redacted]
5. [Redacted]
6. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, i in. (2017) Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 377(14):1319–1330.
7. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha J-W, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, i in. (2017) Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*.
8. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, Aboyans V, Alings M, Kakkar AK, Keltai K, Maggioni AP, Lewis BS, Störk S, Zhu J, Lopez-Jaramillo P, i in. (2017) Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*.
9. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Branch KRH, Keltai K, Bhatt DL, Verhamme P, Fox KAA, Cook-Bruns N, Lanius V, Connolly SJ, i in. (2018) Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 71(20):2306–2315.
10. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Brunns NC, Lanius V, Yuan F, Misselwitz F, Chen E, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, i in. (2017) Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol* 33(8):1027–1035.
11. Bhatt D. (2017) Evolving Role of Antithrombotic Therapy in CAD and PAD: Thr COMPASS Trial. (6.8.2018).
12. Eikelboom J. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *ESC Congress*; 2017; Barcelona. .
13. Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease NCT01776424. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01776424> (6.8.2018).
14. EMA. Assessment report Xarelto International non-proprietary name: rivaroxaban. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-ii-0058-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
15. FDA. Acces data report. Xarelto. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202439s025lbl.pdf.
16. [Redacted]
17. [Redacted]
18. Yuan J. (2018) Efficacy and safety of adding rivaroxaban to the anti-platelet regimen in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacology and Toxicology* 19(19):.
19. COMPASS Steering Committee and Investigators. (2018) Bleeding and cancer risk in patients with vascular disease. *ESC Congress* Dostęp: <http://www.crtonline.org/Assets/6b379578-124d-4d06-abec-989652eeea1e/636709596327630000/compass-pdf>.
20. URPL. (2013) Ważna informacja dotycząca stosowania nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych Eliquis, Pradaxa i Xarelto. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Eliquis_Pradaxa_Xarelto_DHCP_IX_2013.pdf.

21. Bayer. (2018) Rywaroksaban (Xarelto): komunikat bezpieczeństwa dotyczący pacjentów po przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej w przedwcześnie przerwany badaniu klinicznym. Dostęp: http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Xarelto%20DHPC%2003_10_2018_0.pdf.
22. FDA C for DE and. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) October _ December 2016 Report. WebContent, Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm549834.htm> (27.8.2018).
23. FDA C for DE and. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) July _ September 2017. WebContent, Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm592379.htm> (27.8.2018).
24. FDA C for DE and. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) July _September 2016 Report. WebContent, Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm534355.htm> (27.8.2018).
25. FDA C for DE and. Questions and Answers on FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS). WebContent, Dostęp: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm2007060.htm> (27.8.2018).
26. WHO. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (15.1.2019).
27. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html> (17.5.2019).
28. COMPASS: Can GI, GU Bleeding Predict New Cancer in Patients With Vascular Disease? Dostęp: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/08/17/59/sun-5am-compass-esc-2018> (4.2.2019).

12. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	PICOS dla analizy klinicznej.....	11
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – badania RCT.....	13
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy klinicznej – badania RWD.....	14
Tabela 4.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeglądy systematyczne.....	15
Tabela 5.	Badania włączone do analizy klinicznej.....	21
Tabela 6.	Charakterystyka populacji pacjentów z CAD w badaniu COMPASS (na podstawie publikacji Connolly 2017).....	26
Tabela 7.	Skuteczność terapii wyrażona MACE (I ^o punkt końcowy) w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA.....	28
Tabela 8.	Skuteczność terapii wyrażona zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i związanymi z kończyną oraz zgonami ogółem (II ^o punkty końcowe) w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA.....	29
Tabela 9.	Skuteczność terapii wyrażona innymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i związanymi z kończyną oraz zgonami (pozostałe punkty końcowe) w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA.....	29
Tabela 10.	Odsetek pacjentów poddanych hospitalizacji w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA.....	31
Tabela 11.	Wstępowanie krwawień z podziałem na lokalizację w badaniu COMPASS dla porównania RVX +ASA vs ASA.....	32
Tabela 12.	Występowanie krwawień w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA.....	33
Tabela 13.	Łączna analiza korzyści klinicznych (ang. <i>net clinical benefit</i>): MACE/krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w krytycznym miejscu*, w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA.....	35
Tabela 14.	Charakterystyka odnalezionego przeglądu systematycznego Yuan 2018.....	36
Tabela 15.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na maj 2019) [26].....	38
Tabela 16.	Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych EMA za pomocą systemu EudraVigilance (stan na maj 2019) [27].....	39
Tabela 17.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 dla analizy klinicznej.....	46
	51
	53
	55
	58
	61
	63
	64
	65
	65
Tabela 27.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków..	71
Tabela 28.	Badania wykluczone z analizy – aktualizacja przeszukania 1. dla RCT (baza MEDLINE i Embase poprzez Ovid; lipiec 2018).....	73
Tabela 29.	Badania wykluczone z analizy – aktualizacja przeszukania 1. dla RCT (baza MEDLINE i Embase poprzez Ovid; styczeń 2019).....	75
Tabela 30.	Badania wykluczone z analizy – aktualizacja przeszukania 1. dla RCT (baza CENTRAL Cochrane; styczeń 2019)*.....	76
Tabela 31.	Badania wykluczone z analizy – aktualizacja przeszukania 2. dla RWD/RWE (baza MEDLINE i Embase poprzez Ovid; lipiec 2018).....	76

Tabela 32.	Badania wykluczone z analizy – aktualizacja przeszukania 2. dla RWD/RWE (baza MEDLINE i Embase poprzez Ovid styczeń 2019)*.....	77
Tabela 33.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania COMPASS na podstawie <i>Cochrane Handbook</i>	82
Tabela 34.	Analiza w podgrupach dla MACE (I ^o punkt końcowy) w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA.....	83
Tabela 35.	Analiza w podgrupach dla poważnych krwawień w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA.....	86
Tabela 36.	Analiza w podgrupach dla łącznej analizy korzyści klinicznych (ang. <i>net clinical benefit</i>): MACE/krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w krytycznym miejscu*, w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA.....	88
Tabela 37.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	91
Tabela 38.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	91

Rysunki

[Redacted]	[Redacted].....	18
Rysunek 2.	Schemat podsumowujący selekcję badań RCT włączonych do niniejszej AK.....	22
Rysunek 3.	Schemat podsumowujący selekcję badań RWE/RWD włączonych do niniejszej AK.....	23
Rysunek 4.	Schemat podsumowujący przeszukanie dla przeglądów systematycznych.....	24
Rysunek 5.	Schemat badania COMPASS uwzględniający liczebności w subpopulacji CAD, PAD oraz CAD z PAD.....	26
[Redacted]	[Redacted].....	66
[Redacted]	[Redacted].....	67
[Redacted]	[Redacted].....	68
[Redacted]	[Redacted].....	69
[Redacted]	[Redacted].....	70
Rysunek 11.	Schemat selekcji przeglądów systematycznych zgodnie z PRISMA (przeszukanie w ramach niniejszej analizy).....	71

Wykresy

Wykres 1.	Analiza w podgrupach dla MACE (I ^o punkt końcowy) w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA.....	85
Wykres 2.	Analiza w podgrupach dla poważnych krwawień w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA.....	87
Wykres 3.	Analiza w podgrupach dla łącznej analizy korzyści klinicznych (ang. <i>net clinical benefit</i>): MACE/krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w krytycznym miejscu*, w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA.....	90

Aneks A. Metodyka przeszukań podstawowych

-	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

B.3. Przeszukania dla przeglądów systematycznych

Tabela 24. Wynik wyszukiwania w bazie Pubmed – przeglądy systematyczne

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik HTAC
#1	Rivaroxaban	4833
#2	"Rivaroxaban"[Mesh]	2599
#3	xarelto	4841
#4	#1 OR #2 OR #3	4841
#5	"systematic review"	147 897
#6	#4 AND #5	176
#7	cardiovascular	1 748 535

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik HTAC
#8	coronary	1 666 995
#9	#7 OR #8	2 574 086
#10	#6 AND #9	48
Data przeszukania: 20 maja 2019 roku		

Tabela 25.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase – przeglądy systematyczne

L.p.	Słowa kluczowe	Wynik HTAC
#1	'rivaroxaban'/exp AND [embase]/lim	14 197
#2	'rivaroxaban' AND [embase]/lim	14 586
#3	'xarelto'/exp AND [embase]/lim	14 197
#4	'xarelto' AND [embase]/lim	1050
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	14 592
#6	'systematic review' AND [embase]/lim	234 316
#7	#5 AND #6	757
#8	'cardiovascular'/exp AND [embase]/lim	0
#9	'cardiovascular' AND [embase]/lim	1 289 562
#10	'coronary' AND [embase]/lim	587 096
#11	#8 OR #9 OR #10	1 606 266
#12	#11 AND #12	252
Data przeszukania: 20 maja 2019 roku		

Tabela 26.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane – przeglądy systematyczne

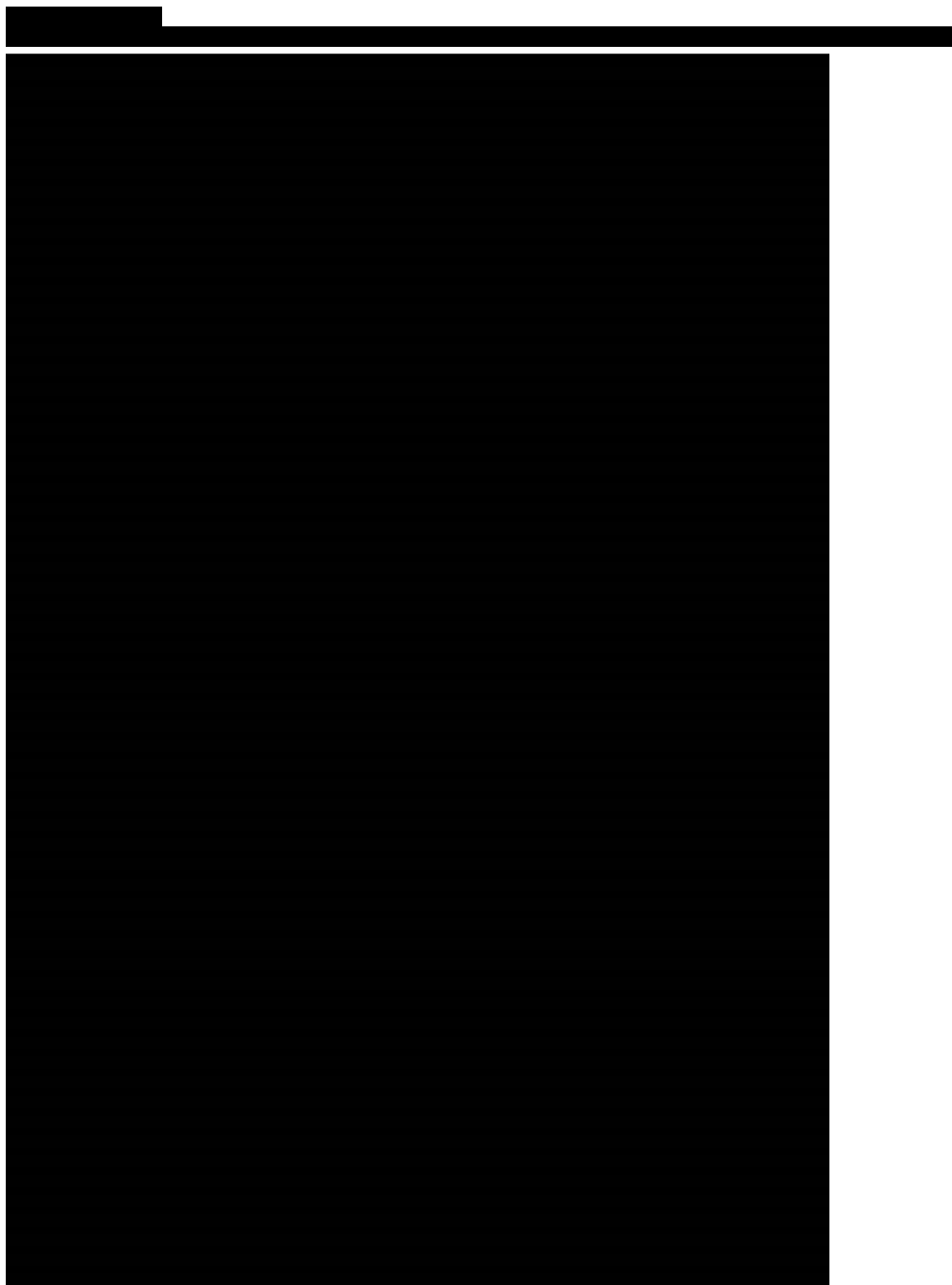
L.p.	Słowa kluczowe	Wynik HTAC
#1	Rivaroxaban	1356
#2	MeSH descriptor: [Rivaroxaban] explode all trees	363
#3	Xarelto	71
#4	#1 OR #2 OR #3	1360
#5	'systematic review'	37 138
#6	#5 AND #6	92
#7	cardiovascular	83 524
#8	coronary	53 465
#9	#7 OR #8	117 106
#10	# AND #9	34
Data przeszukania: 20 maja 2019 roku		

Aneks C. Wyniki przeszukań źródeł informacji medycznej (PRISMA)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

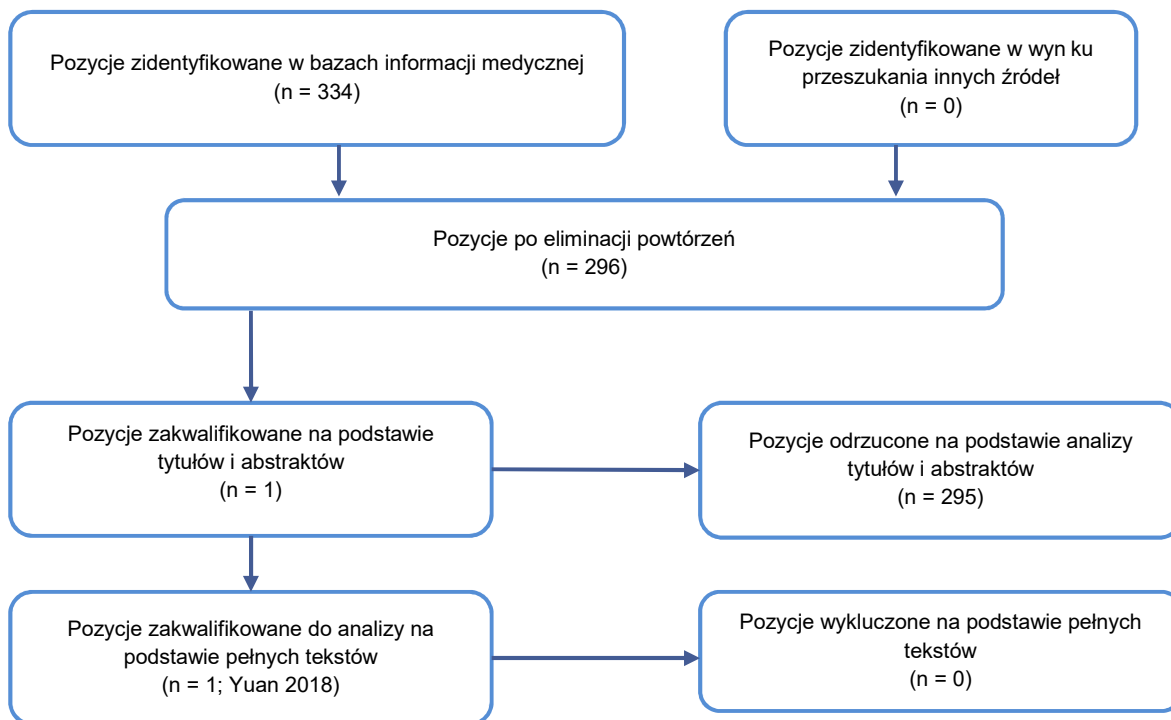
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

C.4. Przeszukanie 4. (przeglądy systematyczne – Przeszukanie w ramach niniejszej analizy)

Rysunek 11.
Schemat selekcji przeglądów systematycznych zgodnie z PRISMA (przeszukanie w ramach niniejszej analizy)



C.5. Wyniki przeszukania stron towarzystw naukowych i stron producentów leków

Tabela 27.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania	Wynik aktualizacji przeszukania	Data aktualizacji przeszukania
Towarzystwa naukowe					
Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) (http://www.ptkardio.pl/)	Rivaroxaban Xarelto	2 (0) 1 (0)	07.08.2018	3 (0) 1 (0)	10.01.2019
European Society of Cardiology (ESC) (https://www.escardio.org/ oraz https://www.tctmd.com/conference/european-society-cardiology-congress-2017/)	Rivaroxaban Xarelto	762 (0) 6 (0)	07.08.2018	904 (1) 8 (0)	10.01.2019

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania	Wynik aktualizacji przeszukania	Data aktualizacji przeszukania
American College of Cardiology (ACC) (https://www.acc.org)	Rivaroxaban Xarelto	424 (0) 19 (0)	07.08.2018	894 (0) 44 (0)	10.01.2019
American Heart Association (AHA) (https://www.heart.org i https://www.ahajournals.org/)	Rivaroxaban Xarelto	801 (0) 26 (0)	07.08.2018	913 (1) 29 (0)	10.01.2019
Rejestry badań klinicznych na stronach internetowych producentów leków					
Bayer (http://pharma.bayer.com/en/innovation-partnering/clinical-trials/trial-finder/)	Rivaroxaban Xarelto	108 (0) 108 (0)	07.08.2018	267 (0) 267 (0)	10.01.2019

Aneks D. Badania wykluczone

D.1. Badania wykluczone z analizy

Tabela 28.

Badania wykluczone z analizy – aktualizacja przeszukania 1. dla RCT (baza MEDLINE i Embase poprzez Ovid; lipiec 2018)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Bauersachs 2018	METODYKA	Praca poglądowa	Bauersachs R, Zannad F: Rivaroxaban: A New Treatment Paradigm in the Setting of Vascular Protection? <i>Thromb Haemost</i> 2018; 118(Supplement 01):S12-S22.
2.	Beiswenger 2018	METODYKA	Opracowanie wtórne (przegląd systematyczny i metaanaliza badań)	Beiswenger AC, Jo A, Harth K, Kumins NH, Shishehbor MH, Kashyap VS: A systematic review of the efficacy of aspirin monotherapy versus other antiplatelet therapy regimens in peripheral arterial disease. <i>J Vasc Surg</i> 2018; 67(6):1922.
3.	Camm 2018	METODYKA	Praca poglądowa	Camm AJ: The Rivaroxaban Program and the Management of Unmet Needs in Thromboembolic Disease. <i>Thromb Haemost</i> 2018; 118(Supplement 01):S2-S11.
4.	Eisen 2018	METODYKA	Analiza zbiorcza (pooled analysis) badań CHAMPION dotyczących ACS	Eisen A, Harrington RA, Stone GW, Steg PG, Gibson CM, Hamm CW, Price MJ, Prats J, Deliargyris EN, Mahaffey KW, White HD, Bhatt DL, CHAMPION I: Cangrelor compared with clopidogrel in patients with prior myocardial infarction - Insights from the CHAMPION trials. <i>Int J Cardiol</i> 2018; 250:49-55.
5.	Kasner 2018	METODYKA	Charakterystyka pacjentów włączonych do badania. Brak wyników skuteczności.	Kasner SE, Lavados P, Sharma M, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Cunha L, Lindgren A, Mikulik R, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi R, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni DS, Bereczki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon B-W, Brouns R, Vries Basson MM, Endres M, Muir K, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell M, Mundl H, Pater C, Weitz J, Peacock WF, Swaminathan B, Kirsch B, Berkowitz SD, Peters G, Pare G, Themeles E, Shoamanesh A, Connolly SJ, Hart RG: Characterization of Patients with Embolic Strokes of Undetermined Source in the NAVIGATE ESUS Randomized Trial. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis</i> 2018; 27(6):1673-1682.
6.	Khan 2018	METODYKA	Opracowanie wtórne (metaanaliza badań)	Khan SU, Talluri S, Rahman H, Lekkala M, Khan MS, Riaz H, Shah H, Kaluski E, Sattur S: Meta-analysis of efficacy and safety of dual antiplatelet therapy versus aspirin monotherapy after coronary artery bypass grafting. <i>Eur J Prev Cardiol</i> 2018.
7.	Klomjit 2018	METODYKA	Opracowanie wtórne (przegląd systematyczny)	Klomjit S, Vutthikraivit W, Tantrachoti P, Na NP, Shurmur S, Ansari M: Revisiting safety and effectiveness of prasugrel in diabetic patients with coronary artery disease. <i>Catheter Cardiovasc Interventions</i> 2018; 91(Supplement 2):S143.
8.	Lader 2018	METODYKA	Opracowanie wtórne (aktualizacja przeglądu systematycznego)	Lader E: Review: Adding clopidogrel to ASA reduces CV morbidity but increases bleeding in patients at high risk for CV event s. <i>Ann Intern Med</i> 2018; 168(8):JC45.
9.	Lee 2018	METODYKA	Opracowanie wtórne (metaanaliza badań)	Lee S-Y, Hong M-K, Palmerini T, Kim H-S, Valgimigli M, Feres F, Colombo A, Gilard M, Shin D-H, Kim J-S, Kim B-K, Ko Y-G, Choi D, Jang Y, Stone GW: Short-Term Versus Long-Term Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Elderly Patients: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From 6 Randomized Trials. <i>JACC Cardiovasc Interventions</i> 2018; 11(5):435-443.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
10.	Li 2018	METODYKA	Opracowanie wtórne (przegląd systematyczny i metaanaliza badań)	Li JL, Fu Y, Qin SB, Liang GK, Liu J, Nie XY, Chen J, Shi LW, Shao H, Lu Y: Association between P2RY12 gene polymorphisms and adverse clinical events in coronary artery disease patients treated with clopidogrel: A systematic review and meta-analysis. <i>Gene</i> 2018; 657:69-80.
11.	Ling 2018	METODYKA	Opracowanie wtórne (przegląd systematyczny i metaanaliza badań)	Ling H, Andrews E, Ombengi D, Li F: Extended duration dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with peripheral arterial disease: A meta-analysis. <i>Cardiol Res</i> 2018; 9(3):137-143.
12.	Mackman 2018	METODYKA	Praca poglądowa	Mackman N, Spronk HMH, Stouffer GA, Ten CH: Dual Anticoagulant and Antiplatelet Therapy for Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease Patients. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> 2018; 38(4):726-732.
13.	Mo 2018	METODYKA	Opracowanie wtórne (przegląd systematyczny i metaanaliza badań)	Mo F., Li J, Yan Y., Wu S., Lai S., Effect and safety of antithrombotic therapies for secondary prevention after acute coronary syndrome: a network meta-analysis. <i>Drug Des Devel Ther.</i> 2018;12:3583-3594
14.	Navarese 2018	METODYKA	Opracowanie wtórne (przegląd systematyczny i metaanaliza badań)	Navarese EP, Wernly B, Lichtenauer M, Petrescu AM, Kolodziejczak M, Lauten A, Frediani L, Veulemans V, Wanha W, Wojakowski W, Lesiak M, Ferrante G, Zeus T, Tantry U, Bleden K, Buffon A, Contegiacomo G, Jung C, Kubica J, Pestrichella V, Gurbel PA: Dual vs single antiplatelet therapy in patients with lower extremity peripheral artery disease - A meta-analysis. <i>Int J Cardiol</i> 2018.
15.	Ramacciotti 2018	METODYKA	Praca poglądowa	Ramacciotti E, Castelli V, Walenga J, Fareed J: Medical management of stable peripheral artery disease: The COMPASS trial. Perspectives from a vascular standpoint. <i>Int Angiol</i> 2018; 37(4):255-260.
16.	Seoane 2018	METODYKA	Opracowanie wtórne (przegląd niesystematyczny)	Seoane L, Cortes M, ris Cancela ME, Furmento J, Baranchuk A, Conde D: Rivaroxaban in the cardiovascular world: a direct anticoagulant useful to prevent stroke and venous and arterial thromboembolism. <i>Exp Rev Cardiovasc Ther</i> 2018; 16(7):501-514.
17.	Yasuda 2018	METODYKA	Protokół do badania AFIRE	Yasuda S, Ka kita K, Ogawa H, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, Miyauchi K, Hagiwara N, Kimura K, Hirayama A, Matsui K: Atrial fibrillation and ischemic events with rivaroxaban in patients with stable coronary artery disease (AFIRE): Protocol for a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel group study. <i>Int J Cardiol</i> 2018; 265:108-112.
18.	Szczekli k 2018	METODYKA	Badanie obserwacyjne	Szczekli k W, Krzanowski M, Maga P, Partyka L, Koscielniak J, Kaczmarczyk P, Maga M, Pieczka P, Suska A, Wachsmann A, Gorka J, Biccari B, Devereaux PJ: Myocardial injury after endovascular revascularization in critical limb ischemia predicts 1-year mortality: a prospective observational cohort study. <i>Clin Res Cardiol</i> 2018; 107(4):319-328.
19.	Chi 2018	POPULACJA	Pacjenci z migotaniem przedsionków po niedawno przeprowadzonym zabiegu PCI.	Chi G, Yee MK, Kalayci A, Kerneis M, AlKhalfan F, Mehran R, Bode C, Halperin JL, Verheugt FWA, Wildgoose P, van EM, Lip GYH, Cohen M, Peterson ED, Fox KAA, Gbson CM: Total bleeding with rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation receiving antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. <i>J Thromb Thrombolysis</i> 2018;1-5.
20.	Ebrahimi 2018	POPULACJA	Pacjenci z CAD stosujący terapię przez rok od CABG (populacja ACS)	Ebrahimi R, Gupta S, Carr BM, Bishawi M, Bakaeen FG, Almassi GH, Collins J, Grover FL, Quin JA, Wagner TH, Shroyer ALW, Hattler B: Comparison of Outcomes and Costs Associated With Aspirin+/-Clopidogrel After Coronary Artery Bypass Grafting. <i>Am J Cardiol</i> 2018; 121(6):709-714.
21.	Hage 2018	POPULACJA	Pacjenci z CAD stosujący terapię przez rok od CABG	Hage A, Voisine P, Erthal F, Larose E, Glineur D, Chow B, Tremblay H, Fortier J, Ko G, Une D, Farkouh M, Mesana TG, LeMay M, Kulik A, Ruel M: Eight-year follow-up of the Clopidogrel After Surgery for Coronary Artery Disease (CASCADE) trial. <i>J Thorac Cardiovasc Surg</i> 2018; 155(1):212.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
22.	Moll 2018	POPULACJA	Pacjenci z PAD stosujący terapię przez 6 miesięcy od zabiegu endowaskularnego	Moll F, Baumgartner I, Jaff M, Nwachuku C, Tangelder M, Ansel G, Adams G, Zeller T, Rundback J, Grosso M, Lin M, Mercur MF, Minar E: Edoxaban Plus Aspirin vs Dual Antiplatelet Therapy in Endovascular Treatment of Patients With Peripheral Artery Disease: Results of the ePAD Trial. J Endovasc Ther 2018; 25(2):158-168.
23.	Vos 2018	INTERWENCJA	Brak badań i wyników dla RVX + ASA vs ASA	Vos CG, Vahl AC: Anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with peripheral arterial disease of the femoropopliteal arteries. J Cardiovasc Surg (Torino) 2018; 59(2):164-171.
24.	Patel 2018	PUNKTY KOŃCOWE	Analiza danych wyodrębnionych w podgrupach ze względu na polimorfizm genu kodującego cytochrom CYP2C19	Patel MR, Heizer G, Mahaffey K, Fowkes FG, Berger J, Baumgartner I, Rockhold F, Held P, Katona B, Norgren L, Jones W, Blomster J, Hiatt W: CYP2C19 status and outcomes in the euclid trial. J Am Coll Cardiol 2018; 71(11 Supplement 1).
25.	Sega 2018	PUNKTY KOŃCOWE	Punkty końcowe związane z farmakokinetyką. Brak wyników dla punktów końcowych uwzględnionych w AK	Sega FVD, Fortini F, Aquila G, Pavasini R, Biscaglia S, Bernucci D, Del FA, Tonet E, Rizzo P, Ferrari R, Campo G: Ticagrelor improves endothelial function by decreasing circulating Epidermal Growth Factor (EGF). Front Physiol 2018; 9(APR):337.
26.	Yang 2018	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla punktów końcowych uwzględnionych w AK	Yang X, Leesar MA, Ahmed H, Lendel V, Rodriguez G, Mutlu D, Cawich I, Prasad A, Oglesby M, Marmagkiolis K, Phillips NE, Jouke D, Michalek J, Liu Q, Milner T, McElroy A, Hoyt T, Feldman MD, Cilingiroglu M: Impact of ticagrelor and aspirin versus clopidogrel and aspirin in symptomatic patients with peripheral arterial disease: Thrombus burden assessed by optical coherence tomography. Cardiovasc Revasc Med 2018.

Tabela 29.
Badania wykluczone z analizy – aktualizacja przeszukania 1. dla RCT (baza MEDLINE i Embase poprzez Ovid; styczeń 2019)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Bhagirath 2018	METODY KA	Praca poglądowa	Bhagirath V.C.; Eikelboom J.W.; Anand S.S. Low-dose rivaroxaban plus aspirin for the prevention of cardiovascular events: an evaluation of COMPASS Future cardiology. 2018;14:443-453
2.	Schiele 2018	METODY KA	Badanie obserwacyjne uwzględniające kryteria włączenia z badania COMPASS	Schiele F.; Puymirat E.; Ferrieres J.; Simon T.; Fox K.A.A.; Eikelboom J.; Danchin N The FAST-MI 2005-2010-2015 registries in the light of the COMPASS trial: The COMPASS criteria applied to a post-MI population International Journal of Cardiology. 2018;:
3.	Graham 2018	POPULACJA	Pacjenci po PCI poddani niekardiologicznemu zabiegowi (brak informacji o występowaniu CAD)	Graham M.M.; Sessler D.I.; Parlow J.L.; Biccari B.M.; Guyatt G.; Leslie K.; Chan M.T.V.; Meyhoff C.S.; Xavier D.; Sigamani A.; Kumar P.A.; Mrkobrada M.; Cook D.J.; Tandon V.; Alvarez-Garcia J.; Villar J.C.; Painter T.W.; Landoni G.; Fleischmann E.; Lamy A.; Whitlock R.; Le Manach Y.; Aphang-Lam M.; Cata J.P.; Gao P.; Terblanche N.C.S.; Ramana P.V.; Jamieson K.A.; Bessissow A.; Mendoza G.R.; Ramirez S.; Diemunsch P.A.; Yusuf S.; Devereaux P.J. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery Annals of Internal Medicine. 2018;168:237-244

Tabela 30.
Badania wykluczone z analizy – aktualizacja przeszukania 1. dla RCT (baza CENTRAL Cochrane; styczeń 2019)*

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Lamy 2017	METODY KA	Analiza kosztów	Lamy A; Eikelboom J; Connolly S; Bosch J; Fox KA; Tong W; Yuan F; Yusuf S Costs impact rivaroxaban plus aspirin versus aspirin in the COMPASS trial. Circulation. Conference: american heart association's scientific sessions and resuscitation science symposium 2017. United states. 2017;136:e456-e457
2.	Appleton 2018	INTERWENCJA	Stosowanie cilostazolu	Appleton JP; Blair GW; Flaherty K; Law ZK; Doubal F; Sprigg N; Bath PM; Wardlaw JM Peripheral and central haemodynamics in patients on isosorbide mononitrate and/or cilostazol with lacunar ischaemic stroke: data from the laci-1 trial European stroke journal. Conference: 4th european stroke organisation conference, ESOC 2018. Sweden. 2018;3:489
3.	Bhatt 2018	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla punktów końcowych będących przedmiotem analizy (opis badania i ogólne wyniki badania COMPASS)	Bhatt DL Setting a new direction in CAD and PAD-the compass trial Cardiology (switzerland). 2018; Conference: 23rd World Congress on Heart Disease International Academy of Cardiology Annual Scientific Sessions 2018. United States. 140:200
4.	Sharma 2018	PUNKTY KOŃCOWE	Brak wyników dla punktów końcowych będących przedmiotem analizy (opis badania i charakterystyka badania COMPASS MIND)	Sharma M; Hart RG; Smith EE; Bosch J; Yuan F; Casanova A; Eikelboom JW; Connolly SJ; Wong G; Diaz R; et al. Rationale, design, and baseline participant characteristics in the MRI and cognitive substudy of the cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies trial International journal of stroke. 2018;(no pagination):

*W lipcu 2018 aktualizacja przeszukania dla badań RCT w bazie CENTRAL nie dała nowych wyników., stąd brak wykluczeń dla tego przeszukania.

Tabela 31.
Badania wykluczone z analizy – aktualizacja przeszukania 2. dla RWD/RWE (baza MEDLINE i Embase poprzez Ovid; lipiec 2018)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Seoane 2018	METODY KA	Opracowanie wtórne. (przegląd niesystematyczny)	Seoane L, Cortes M, Cancela ME, Furmento J, Baranchuk A, Conde D: Rivaroxaban in the cardiovascular world: a direct anticoagulant useful to prevent stroke and venous and arterial thromboembolism. Exp Rev Cardiovasc Ther 2018; 16(7):501-514.
2.	Kebernik 2018	POPULACJA	Pacjenci z migotaniem przedsionków, przechodzący zabieg PCI.	Kebernik J, Borlich M, Tolg R, El-Mawardy M, Abdel-Wahab M, Richardt G: Dual Anti-thrombotic Therapy with Clopidogrel and Novel Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Real-world Study. Cardiol Ther 2018; 7(1):79-87.
3.	Lip 2018	POPULACJA	Pacjenci z migotaniem przedsionków. Uwzględnienie RVX (brak RVX+ASA)	Lip GYH, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C, Phatak H: Discontinuation risk comparison among 'real-world' newly anticoagulated atrial fibrillation patients: Apixaban, warfarin, dabigatran, or rivaroxaban. PLoS ONE 2018; 13(4):e0195950.

Tabela 32.

Badania wykluczone z analizy – aktualizacja przeszukania 2. dla RWD/RWE (baza MEDLINE i Embase poprzez Ovid styczeń 2019)*

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Szczegóły wykluczenia	Ref.
1.	Camm 2018	METODY KA	Opracowanie wtórne. (przegląd niesystematyczny)	Camm A.J.; Fox K.A.A. . Oral anticoagulant use in cardiovascular disorders: a perspective on present and potential indications for rivaroxaban Current Medical Research and Opinion. 2018;34:1945-1957
2.	Ma 2018	METODY KA	Opracowanie wtórne. (przegląd systematyczny)	Ma T.-T.; Wong I.C.K.; Man K.K.C.; Chen Y.; Ding L.-Q.; Zhang Z.-X.; Zhang L.; Wei L. Effect of evidence-based combination pharmacotherapy for the secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis Pharmacoeconomics and Drug Safety. 2018;27:400-401
3.	Sudarshana 2018	PUNKTY KOŃCOWE	Brak odrębnych wyników dla RVX stosowanego w ramach CAD (populacja mieszana)	Sudarshana D.M.; Konstantinou E.K.; Arepalli S.; Silva F.Q.; Schachat A.P.; Ehlers J.P.; Singh R.P The prevalence of adverse ocular hemorrhagic events in patients utilizing oral anticoagulant and antiplatelet therapy in routine clinical practice Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina. 2018;49:27-34

*W lipcu 2018 i w styczniu 2019 w ramach przeszukania 3. dla badań RWD/RWE w bazie CENTRAL Cochrane nie zakwalifikowano żadnych publikacji do etapu analizy pełnych tekstów, stąd brak wykluczeń z tego przeszukania.

Aneks E. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania COMPASS

COMPASS

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie, maskowane badanie III fazy w układzie grup równoległych.

Badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematu RVX + ASA w porównaniu do ASA i RVX u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (CAD) i/lub stabilną chorobą tętnic obwodowych (PAD). W ramach badania przeprowadzono również porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pantoprazolu (inhibitora pompy protonowej) w porównaniu z PLC (druga randomizacja pacjentów).*

Badanie w toku (zakończona rekrutacja). Cut-off 6 lutego 2017 roku. **

Średni okres obserwacji badania COMPASS: 23 miesiące***(maksymalny czas obserwacji: 47 mies.)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>1) Zdiagnozowana CAD i/lub PAD, przy czym definicja CAD obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebyty w ciągu 20 lat zawał serca, lub, • wielonaczyniowa CAD z występującymi obecnie lub w przeszłości objawami stabilnej lub niestabilnej duszności, lub • wielonaczyniowy zabieg PCI w wywiadzie, lub • wielonaczyniowy zabieg CABG w wywiadzie. <p>definicja PAD obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zabieg pomostowania aortalno-udowego lub kończy dolnych, zabieg PTCA na tętnicy biodrowej lub pachwinowej w wywiadzie, lub • amputację kończyny dolnej lub stopy z powodu choroby naczyń w wywiadzie, • chromanie przestankowe w wywiadzie wraz z dodatkowo występującym ABI <0,90 lub znaczne zwężenie tętnic obwodowych (≥50%) określone na podstawie podwójnej ultrasonografii lub angiografii; • zabieg szyjnej rewaskularyzacji lub bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej (≥50%) określone na podstawie podwójnej ultrasonografii lub angiografii <p>2) w przypadku pacjentów z CAD wiek ≥65 lat lub <65 lat ale z: udokumentowaną miażdżycą lub rewaskularyzacją co najmniej w dwóch częściach układu naczyniowego lub występowaniem co najmniej dwóch dodatkowych czynników ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecne palenie tytoniu (w przeciągu 1 roku od momentu randomizacji), • cukrzyca, • niewydolność nerek z pomiarem eGFR <60 ml/min, • niewydolność serca, • niezatokowy (nielakularny) udar niedokrwieny przebyty w ciągu ≥1 miesiąca od randomizacji, <p>3) Uzyskanie świadomej zgody pacjenta</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Wysokie ryzyko wystąpienia krwawienia, 2) Udar mózgu przebyty w ciągu 1 miesiąca przed randomizacją, przebyty jakkolwiek krwotok lub zatokowy (lakunarny) udar mózgu 3) Ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutowa <30% lub objawami klasy III lub IV wg NYHA, 4) eGFR < 15 mL/min, 5) Konieczność stosowania podwójnego leczenia przeciwplatekowego; terapii przeciwplatekowej nieopartej na ASA lub konieczność stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, 6) Zdiagnozowana choroba niekardiologiczna, której przebieg wiąże się ze złym rokowaniem (np. nowotwór z przerzutami) lub ze zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu badanych leków 7) Nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania RVX, ASA, pantoprazolu lub substancji pomocniczych tych leków, 8) Systemowe leczenie silnymi inhibitorami zarówno CYP 3A4, jak i glikoproteiny p np. systemowych leków przeciwgrzybiczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak ketokonazol) i inhibitorów proteazy ludzkiego niedoboru odporności [HIV], (takich jak rytonawir) lub silnych induktorów CYP 3A4, tj. ryfampicyny, ryfabutyny, fenobarbitalu, fenytoiny i karbamazepiny, 9) Jakakolwiek choroba wątroby związana z koagulopatią, 10) Ciężka i/lub karmienie piersią, 11) Jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym, 12) Przeciwwskazania do procedur stosowanych w badaniu, 13) Konieczność kontynuowania stosowania leczenia z zastosowaniem pompy protonowej (dodatkowe kryterium dotyczące pacjentów zrandomizowanych do drugiej części badania (z zastosowaniem pantoprazolu)

COMPASS

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych^a/udar mózgu/zawału serca (złożony PK)

II-rzędowy PK: wystąpienie zgonu z powodu choroby wieńcowej^b/zawału serca/udar niedokrwienne/ostrego niedokrwienia kończyn (złożony PK); wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych^b/zawału serca/udar niedokrwienne/ostrego niedokrwienia kończyn (złożony PK); wystąpienie zgonów ogółem

Pozostałe PK: wystąpienie zawału serca, udaru mózgu, niedokrwienne lub nieokreślonego udaru mózgu, udaru krwotocznego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych^a, zgonu z przyczyn inne niż sercowo-naczyniowe, zgon z powodu choroby wieńcowej^b, niewydolności serca, migotania przedsionków, nagłej śmierci sercowej, przywróconej akcji serca, zakrzepicy w stencie, rewaskularyzacji mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, poważnych niepożądanych zdarzeń związanych z kończyną, amputacji, ostrego niedokrwienia kończyn; jakość życia; hospitalizacje; występowanie poważnych krwawień, krwawień zakończonych zgonem, niezakończonych zgonem objawowych krwawień wewnątrzczaszkowych, niezakończonych zgonem krwawień w krytycznym miejscu^c, niezakończonych zgonem innych niż wewnątrzczaszkowe krwawień objawowych w krytycznym miejscu^c, krwawień wymagających ponownej operacji, krwawień wymagających hospitalizacji, transfuzji w ciągu 48 godz. po krwawieniu, mniejszych krwawień, krwawień wg kryteriów ISTH, krwawień wg kryteriów GUSTO, krwawień z podziałem na lokalizację (układ pokarmowy, wewnątrzczaszkowe, z układu moczowego, w obrębie skóry lub miejsca iniekcji); łączna analiza korzyści klinicznej (ang. *net clinical benefit*, złożony PK obejmujący wystąpienie MACE/krwawienia zakończone zgonem/objawowe krwawienie w krytycznym miejscu^c)

Charakterystyka populacji^d

Cecha populacji	RVX + ASA	ASA
Liczba pacjentów	9152	9126
Wiek w latach, średnia (SD)	68,3 (7,9)	68,2 (8,0)
Odsetek kobiet (%)	23%	22%
Rasa (%)	Biała	62%
	Czarna	1%
	Azjatycka	16%
	Inna	21%
Choroba wieńcowa (%)	91%	91%
Choroba tętnic obwodowych (%)	27%	27%
Współczynnik BMI [kg/m ²], średnia (SD)	28,3 (4,8)	28,4 (4,7)
Udar mózgu w wywiadzie (%)	4%	4%
Zawał serca w wywiadzie (%)	62%	63%
Niewydolność serca w wywiadzie (%)	21%	22%
Palenie tytoniu (%)	21%	22%
Nadciśnienie tętnicze (%)	75%	75%
Cukrzyca (%)	38%	38%
Ciśnienie krwi [mmHg], średnia (SD)	Skurczowe	136 (17)
	Rozkurczowe	77 (10)
Cholesterol całkowity [mmol/l], średnia (SD)	4,2 (1,1)	4,2 (1,1)
Przesączanie kłębuszkowe GFR (%)	<30 ml/min	1%
	30 do <60 ml/min	22%
	≥60 ml/min	78%

COMPASS			
Wcześniej stosowane leki (%)	Inhibitory ACE lub ARB	71%	71%
	Blokery wapnia	26%	27%
	Diuretyki	30%	30%
	β-blokery	70%	70%
	Leki hipolipemizujące	90%	89%
	NLPZ	6%	5%
	Inhibitory pompy protonowej ^a	36%	36%
Interwencja i komparator			
Schemat badania	RVX + ASA	ASA	
Dawkowanie	Leczenie w przypisanym w trakcie randomizacji schemacie poprzedzone fazą run-in trwającą 30 dni, w trakcie której wszyscy pacjenci poza pacjentami po przebytych zabiegach CABG (zabieg w ciągu 4–14 dni przed randomizacją) otrzymywali PLC +ASA		
	RVX w dawce 2,5 mg p.o 2 razy dziennie oraz ASA w dawce 100 mg raz dziennie	ASA w dawce 100 mg raz dziennie wraz z PLC 2 razy dziennie	
Okres leczenia	Średnia (±SD): 619 dni (297,9) ^c Średnia: 23 miesiące	Średnia (±SD): 623,8 dni (297,2) ^c Średnia: 23 miesiące	
Okres obserwacji	Średnia: 23 miesiące (maksymalny okres obserwacji: 47 mies.)		
Kointerwencje	Jednoczesne stosowanie leków z grup inhbitorów ACE lub ARB, α-blokerów lub innych środków rozszerzających naczynia, diuretyków, blokerów wapnia, β-blokerów, leków hipolipemizujących, NLPZ, leków hipoglikemizujących, selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny		
Cross-over	Brak		
Uwagi	W trakcie trwania badania COMPASS u 1120 pacjentów z CAD pojawiła się potrzeba zastosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, z związku z czym badacz miał możliwość zmniejszenia dawki RVX (lub PLC) u pacjenta lub zaprzestania podawania RVX do momentu, gdy podwójna terapia przeciwplatekowa nie będzie już konieczna		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	II A		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority		
Randomizacja	Randomizacja centralna przeprowadzona metodą komputerową 1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na ośrodek oraz stosowanie pompy protonowej		
Ukrycie kodu randomizacji	Prawidłowe		
Zaślepienie	Prawidłowe (podwójne zaślepienie, identyczny schemat dawkowania leków, zaślepieni pacjenci, personel medyczny, sponsor, analitycy oceniający wyniki badania)		
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: ITT		

COMPASS

Utrata z badania n (%)	Utraty (całe badanie): RVX + ASA: • 20/9152 (<1%) – utrata w okresie obserwacji (10/9152 (<1%)) lub wycofanie zgody na udział w badaniu (10/9152 (<1%)) ASA: • 24/9126 (<1%) - utrata w okresie obserwacji (9/9126 (<1%)) lub wycofanie zgody na udział w badaniu (15/9126 (<1%)) Utraty (populacja CAD): RVX + ASA: • 17/8313 (<1%) – utrata w okresie obserwacji (9/8313 (<1%)) lub wycofanie zgody na udział w badaniu (8/8313 (<1%)) ASA: • 23/8261 (<1%) – utrata w okresie obserwacji (9/8261 (<1%)) lub wycofanie zgody na udział w badaniu (14/8261 (<1%)) Utraty (populacja PAD): RVX + ASA: • 4/2492 (<1%) – utrata w okresie obserwacji (2/2492 (<1%)) lub wycofanie zgody na udział w badaniu (2/2492 (<1%)) ASA: • 5/2504 (<1%) - utrata w okresie obserwacji (2/2504 (<1%)) lub wycofanie zgody na udział w badaniu (3/2504 (<1%)) Zaprzestanie terapii (całe badanie): RVX + ASA: • 1507/9132 (17%) ASA: • 1430/9102 (16%)	
	Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
	Ocena w skali Cochrane	
	Sponsor badania	Bayer
Metody oceny stosowane w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena występowania poważnych krwawień przeprowadzona za pomocą zmodyfikowanych kryteriów poważnych lub istotnych klinicznie krwawień według ISTH • Jakość życia – kwestionariusze EQ-5D (ang. <i>European Quality of Life 5-Dimensions</i>) SAGE (ang. <i>Standard Assessment of Global-Activities in the Elderly</i>), DSS (ang. <i>Digital Symbol Substitution</i>), MoCA (ang. <i>Montreal Cognitive Assessment</i>) 	

*Ze względu na przedmiot niniejszej analizy nie uwzględniono tego porównania.

**Kontynuowane jest badanie w części dotyczącej porównania grup stosujących pantaprazol lub PLC (druga randomizacja).

***Badanie zakończono przed zaplanowanym terminem w związku z zaleceniem zespołu monitorującego bezpieczeństwo, który stwierdził znaczną korzyść kliniczną ze stosowania RVX + ASA nad ASA.

NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*);

a) Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych definiowano jako zgon, dla którego nie wykazano jednoznacznie przyczyny innej niż sercowo-naczyniowa (np. nowotwór). Zgon z przyczyn nieokreślonych traktowano jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, chyba że wykazano inną przyczynę.

b) Zgon z powodu choroby wieńcowej obejmuje: zgon z powodu ostrego zawału serca, nagłą śmierć sercową lub zgon w trakcie procedury sercowo-naczyniowej.

c) Dostawowe, domięśniowe, wewnątrzrdzeniowe, wewnątrzczaszkowe, wewnątrzgałkowe, doosierdziowe, zaotrzewnowe, z dróg oddechowych, wątroby, trzustki, nadnerczy lub nerek.

d) W badaniu COMPASS wyodrębniono również grupę pacjentów leczonych tylko RVX, ze względu na przedmiot niniejszej analizy nie uwzględniono tej grupy pacjentów w charakterystyce.

e) Z wyjątkiem pantaprazolu.

f) Dane pochodzą z raportu EMA 2018.

Tabela 33.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania COMPASS na podstawie *Cochrane Handbook*

Obszar	Ryzyko	Uzasadnienie
Proces randomizacji	Niskie	Opisano w sposób wyczerpujący metodę randomizacji (randomizacja komputerowa z użyciem permutowanych bloków ze stratyfikacją)
Ukrycie kodu alokacji	Niskie	Przedstawiono metodę chroniącą przed wpływem na alokację pacjentów do grup (randomizacja centralna)
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Niskie	Dokładnie opisano sposób zaślepienia (podwójne zaślepienie, podobny schemat leczenia)
Zaślepienie oceny wyników	Niskie	Zaślepieno osoby oceniające wyniki badania
Kompletność danych	Niskie	Podobny odsetek utraty pacjentów z grup z podobnych przyczyn. Podano informacje o braku stosowania imputacji brakujących danych. Ponadto podano informacje o konserwatywnym podejściu do imputacji brakujących danych dotyczących czasu występowania zdarzeń
Selektywne raportowanie wyników	Niskie	Dostępny protokół badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały zaraportowane w poprawny sposób
Inne	Niskie	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

Aneks F. Dodatkowe wyniki badania COMPASS

F.1. Jakość życia

W badaniu COMPASS nie raportowano wyników oceny jakości życia pacjentów.

F.2. Analiza w podgrupach

W populacji pacjentów z CAD przeprowadzono analizę w podgrupach dla I^o punktu końcowego (MACE), poważnych krwawień oraz łącznej analizy korzyści klinicznej.

Podgrupy zostały wyróżnione ze względu na: wiek, płeć, region geograficzny, rasę, cukrzycę, MI w wywiadzie, PCI/PTCA w wywiadzie, CABG w wywiadzie, MI/CABG/PCI <2 lat, wyjściowy poziom cholesterolu, PAD, nie palenie tytoniu połączone z otrzymywaniem leków hipolipemizujących, β-blokerów oraz inhibitorów ACE lub ARB, wynik w skali TIMI (Tabela 34, Tabela 35, Tabela 36).

F.2.1. MACE

Dla większości wyodrębnionych podgrup nie stwierdzono występowania istotnej statystycznie interakcji pomiędzy podgrupami dla MACE, w tym także w podgrupach z lub bez MI w wywiadzie (Tabela 34, Wykres 1).

Tabela 34.
Analiza w podgrupach dla MACE (I^o punkt końcowy) w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA

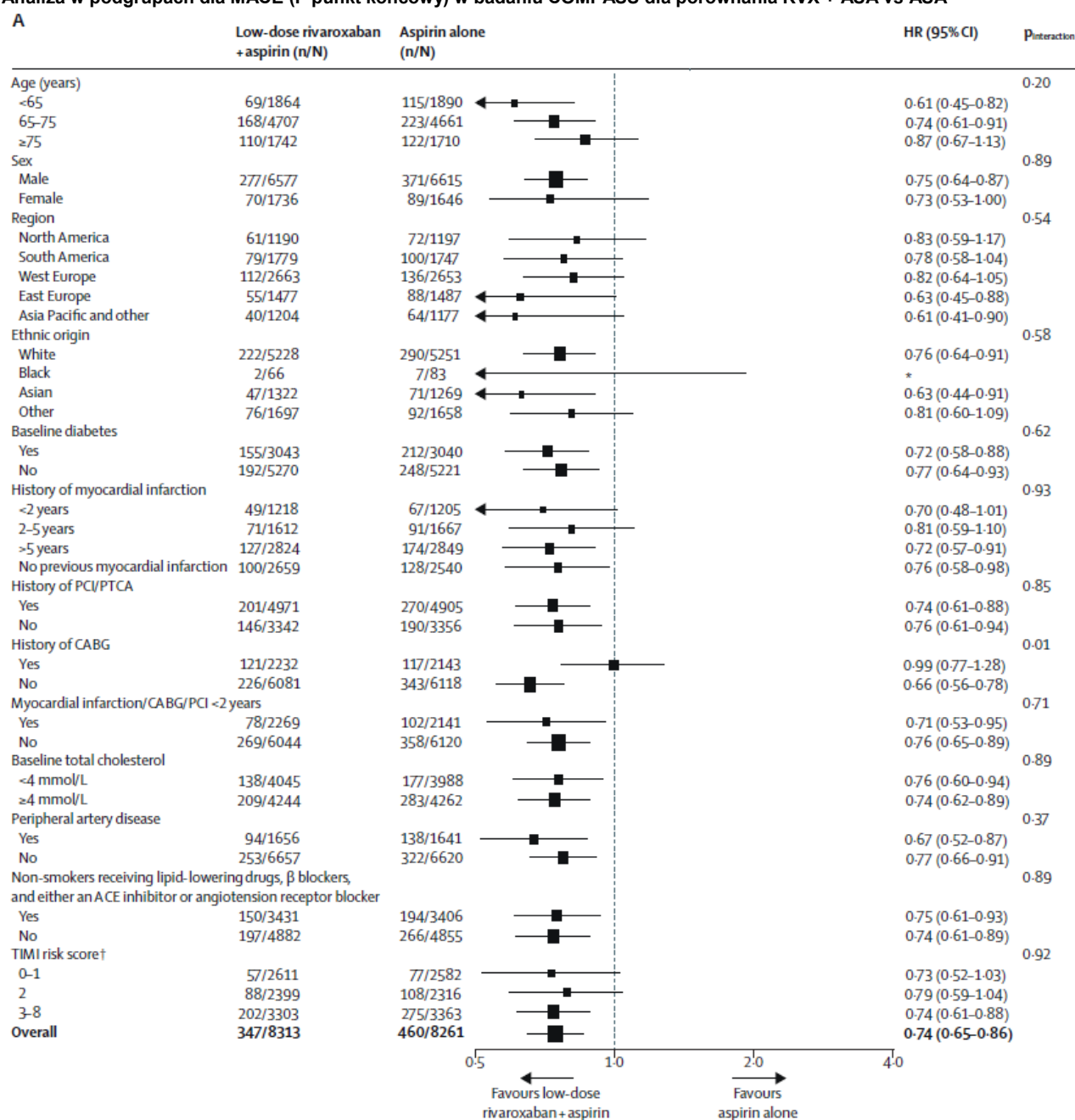
Podgrupa	RVX + ASA vs ASA		
	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji*	
Ogółem	0,74 [0,65; 0,86]	x	
Wiek	<65 lat	0,61 [0,45; 0,82]	
	65–74 lata	0,74 [0,61; 0,91]	0,20
	≥75 lat	0,87 [0,67; 1,13]	
Płeć	Mężczyźni	0,75 [0,64; 0,87]	
	Kobiety	0,73 [0,53; 1,00] ^a	0,89
Region geograficzny	Ameryka Północna	0,83 [0,59; 1,17]	
	Ameryka Południowa	0,78 [0,58; 1,04]	
	Europa Zachodnia	0,82 [0,64; 1,05]	0,54
	Europa Wschodnia	0,63 [0,45; 0,88]	
	Azja i Pacyfik	0,61 [0,41; 0,90]	
Rasa	Biała	0,76 [0,64; 0,91]	
	Czarna	bd	0,58

Podgrupa	RVX + ASA vs ASA		
	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji*	
	Azjatycka	0,63 [0,44; 0,91]	
	Inna	0,81 [0,60; 1,09]	
Cukrzyca	Tak	0,72 [0,58; 0,88]	0,62
	Nie	0,77 [0,64; 0,93]	
MI w wywiadzie	<2 lat	0,70 [0,48; 1,01]	0,93
	2–5 lat	0,81 [0,59; 1,10]	
	>5 lat	0,72 [0,57; 0,91]	
	Brak	0,76 [0,58; 0,98]	
PCI/PTCA w wywiadzie	Tak	0,74 [0,61; 0,88]	0,85
	Nie	0,76 [0,61; 0,94]	
CABG w wywiadzie	Tak	0,99 [0,77; 1,28]	0,01
	Nie	0,66 [0,56; 0,78]	
MI/CABG/PCI <2 lat	Tak	0,71 [0,53; 0,95]	0,71
	Nie	0,76 [0,65; 0,89]	
Wyjściowy poziom cholesterolu	<4 mmol/L	0,76 [0,60; 0,94]	0,89
	≥4 mmol/L	0,74 [0,62; 0,89]	
PAD	Tak	0,67 [0,52; 0,87]	0,37
	Nie	0,77 [0,66; 0,91]	
Pacjenci nie palący tytoniu, otrzymujący leki hipolipemizujące, β-blokery oraz inhibitory ACE lub ARB	Tak	0,75 [0,61; 0,93]	0,89
	Nie	0,74 [0,61; 0,89]	
TIMI	0–1 pkt.	0,73 [0,52; 1,03]	0,92
	2 pkt.	0,79 [0,59; 1,04]	
	3–8 pkt.	0,74 [0,61; 0,88]	

bd – brak danych; TIMI – skala ryzyka w badaniach związanych z MI (ang. *trials in myocardial infarction*) – 1 punkt przyznaje się za następujące kryteria: aktualnie palenie tytoniu, niewydolność serca, cukrzyca, CABG, udar, nadciśnienie tętnicze, wiek >75 lat, eGFR <60 ml/min.

* Wartość p raportowana w publikacji.

a) Na podstawie dostępnych danych nie można określić istotności statystycznej.

Wykres 1.**Analiza w podgrupach dla MACE (1^o punkt końcowy) w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA**

Rozmiar każdego kwadratu jest proporcjonalny do liczby zdarzeń. Strza ki wskazują, że granica przedziału ufności nie jest ukazana.

F.2.2. Poważne krwawienia

Nie stwierdzono występowania istotnej statystycznie interakcji pomiędzy wszystkimi wyodrębnionymi podgrupami dla poważnych krwawień, w tym także w podgrupach z lub bez MI w wywiadzie (Tabela 35, Wykres 2).

Tabela 35.
Analiza w podgrupach dla poważnych krwawień w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA

Podgrupa		RVX + ASA vs ASA	
		HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji*
Ogółem		1,66 [1,37; 2,03]	x
Wiek	<65 lat	1,11 [0,63; 1,96]	0,21
	65–74 lata	1,62 [1,24; 2,10]	
	≥75 lat	2,02 [1,41; 2,88]	
Płeć	Mężczyźni	1,54 [1,24; 1,91]	0,10
	Kobiety	2,39 [1,48; 3,88]	
Region geograficzny	Ameryka Północna	1,32 [0,87; 2,01]	0,38
	Ameryka Południowa	2,38 [1,22; 4,67]	
	Europa Zachodnia	1,70 [1,25; 2,32]	
	Europa Wschodnia	1,25 [0,70; 2,22]	
	Azja i Pacyfik	2,12 [1,29; 3,48]	
Rasa	Biała	1,48 [1,17; 1,87]	0,22
	Czarna	bd	
	Azjatycka	2,15 [1,33; 3,48]	
	Inna	2,61 [1,38; 4,95]	
Cukrzyca	Tak	1,65 [1,20; 2,27]	0,95
	Nie	1,67 [1,30; 2,15]	
MI w wywiadzie	<2 lat	1,16 [0,67; 2,02]	0,54
	2–5 lat	1,54 [0,95; 2,49]	
	>5 lat	1,83 [1,33; 2,51]	
	Brak	1,77 [1,24; 2,52]	
PCI/PTCA w wywiadzie	Tak	1,72 [1,34; 2,21]	0,68
	Nie	1,58 [1,15; 2,17]	
CABG w wywiadzie	Tak	2,10 [1,45; 3,06]	0,13
	Nie	1,51 [1,19; 1,90]	
MI/CABG/PCI <2 lat	Tak	1,60 [1,08; 2,37]	0,83
	Nie	1,68 [1,34; 2,12]	
Wyjściowy poziom cholesterolu	<4 mmol/L	1,56 [1,18; 2,07]	0,54
	≥4 mmol/L	1,77 [1,34; 2,33]	
PAD	Tak	1,43 [0,93; 2,19]	0,46
	Nie	1,73 [1,38; 2,16]	
Pacjenci nie palący tytoniu, otrzymujący leki hipolipemizujące, β-blokery oraz inhibitory ACE lub ARB	Tak	1,44 [1,05; 1,99]	0,28
	Nie	1,81 [1,41; 2,33]	
TIMI	0–1 pkt.	1,73 [1,17; 2,57]	0,97

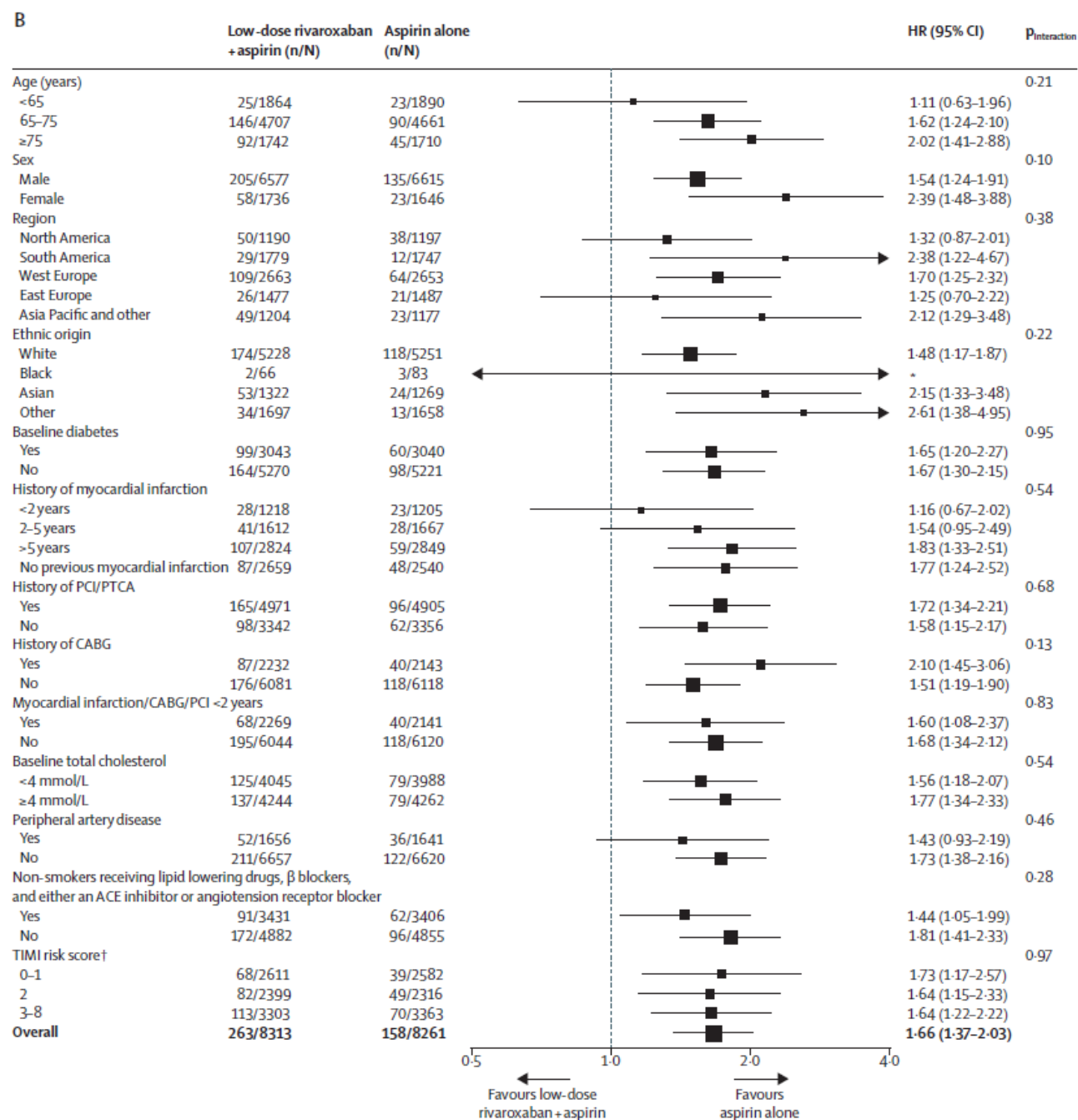
Podgrupa	RVX + ASA vs ASA	
	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji*
2 pkt.	1,64 [1,15; 2,33]	
3–8 pkt.	1,64 [1,22; 2,22]	

bd – brak danych; TIMI – skala ryzyka w badaniach związanych z MI (ang. *trials in myocardial infarction*) – 1 punkt przyznaje się za następujące kryteria: aktualnie palenie tytoniu, niewydolność serca, cukrzyca, CABG, udar, nadciśnienie tętnicze, wiek >75 lat, eGFR <60 ml/min.

* Wartość p raportowana w publikacji.

Wykres 2.

Analiza w podgrupach dla poważnych krwawień w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA



Rozmiar każdego kwadratu jest proporcjonalny do liczby zdarzeń. Strza ki wskazują, że granica przedziału ufności nie jest ukazana.

F.2.3. Korzyść kliniczna

Dla większości wyodrębnionych podgrup nie stwierdzono występowania istotnej statystycznie interakcji pomiędzy podgrupami dla łącznej analizy korzyści klinicznej, w tym także w podgrupach z lub bez MI w wywiadzie (ang. *net clinical benefit*: MACE/krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w krytycznym miejscu, Tabela 36, Wykres 3).

Tabela 36.

Analiza w podgrupach dla łącznej analizy korzyści klinicznych (ang. *net clinical benefit*): MACE/krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w krytycznym miejscu*, w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA

Podgrupa	RVX + ASA vs ASA		
	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji**	
Ogółem	0,78 [0,69; 0,90]	x	
Wiek	<65 lat	0,63 [0,47; 0,84]	
	65–74 lata	0,81 [0,67; 0,97]	0,21
	≥75 lat	0,88 [0,68; 1,12]	
Płeć	Mężczyźni	0,79 [0,69; 0,92]	0,71
	Kobiety	0,74 [0,55; 1,00] ^a	
Region geograficzny	Północna Ameryka	0,84 [0,61; 1,15]	
	Południowa Ameryka	0,82 [0,62; 1,09]	
	Zachodnia Europa	0,84 [0,66; 1,06]	0,73
	Wschodnia Europa	0,65 [0,47; 0,90]	
Azja i Pacyfik	0,73 [0,51; 1,04]		
Rasa	Biała	0,77 [0,65; 0,91]	
	Czarna	bd	0,67
	Azjatycka	0,75 [0,54; 1,05]	
	Inna	0,88 [0,65; 1,17]	
Cukrzyca	Tak	0,75 [0,62; 0,92]	
Nie	0,81 [0,68; 0,97]		
MI w wywiadzie	<2 lat	0,72 [0,51; 1,03]	
	2–5 lat	0,82 [0,61; 1,11]	
	>5 lat	0,76 [0,61; 0,95]	0,91
	Brak	0,82 [0,64; 1,05]	
PCI/PTCA w wywiadzie	Tak	0,78 [0,65; 0,93]	0,89
	Nie	0,79 [0,65; 0,98]	
CABG w wywiadzie	Tak	1,03 [0,81; 1,31]	0,01
	Nie	0,70 [0,59; 0,82]	
MI/CABG/PCI <2 lat	Tak	0,75 [0,57; 0,99]	0,70
	Nie	0,80 [0,68; 0,93]	
Wyjściowy poziom cholesterolu	<4 mmol/L	0,77 [0,63; 0,95]	0,83

Podgrupa	RVX + ASA vs ASA	
	HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji**
	≥4 mmol/L	0,80 [0,67; 0,95]
PAD	Tak	0,68 [0,53; 0,88]
	Nie	0,82 [0,71; 0,96]
Pacjenci nie palący tytoniu, otrzymujący leki hipolipemizujące, β-blokery oraz inhibitory ACE lub ARB	Tak	0,79 [0,65; 0,97]
	Nie	0,78 [0,65; 0,92]
TIMI	0–1 pkt.	0,84 [0,61; 1,15]
	2 pkt.	0,86 [0,66; 1,12]
	3–8 pkt	0,74 [0,62; 0,89]

bd – brak danych; TIMI – skala ryzyka w badaniach związanych z MI (ang. *trials in myocardial infarction*) – 1 punkt przyznaje się za następujące kryteria: aktualnie palenie tytoniu, niewydolność serca, cukrzyca, CABG, udar, nadciśnienie tętnicze, wiek >75 lat, eGFR <60 ml/min.

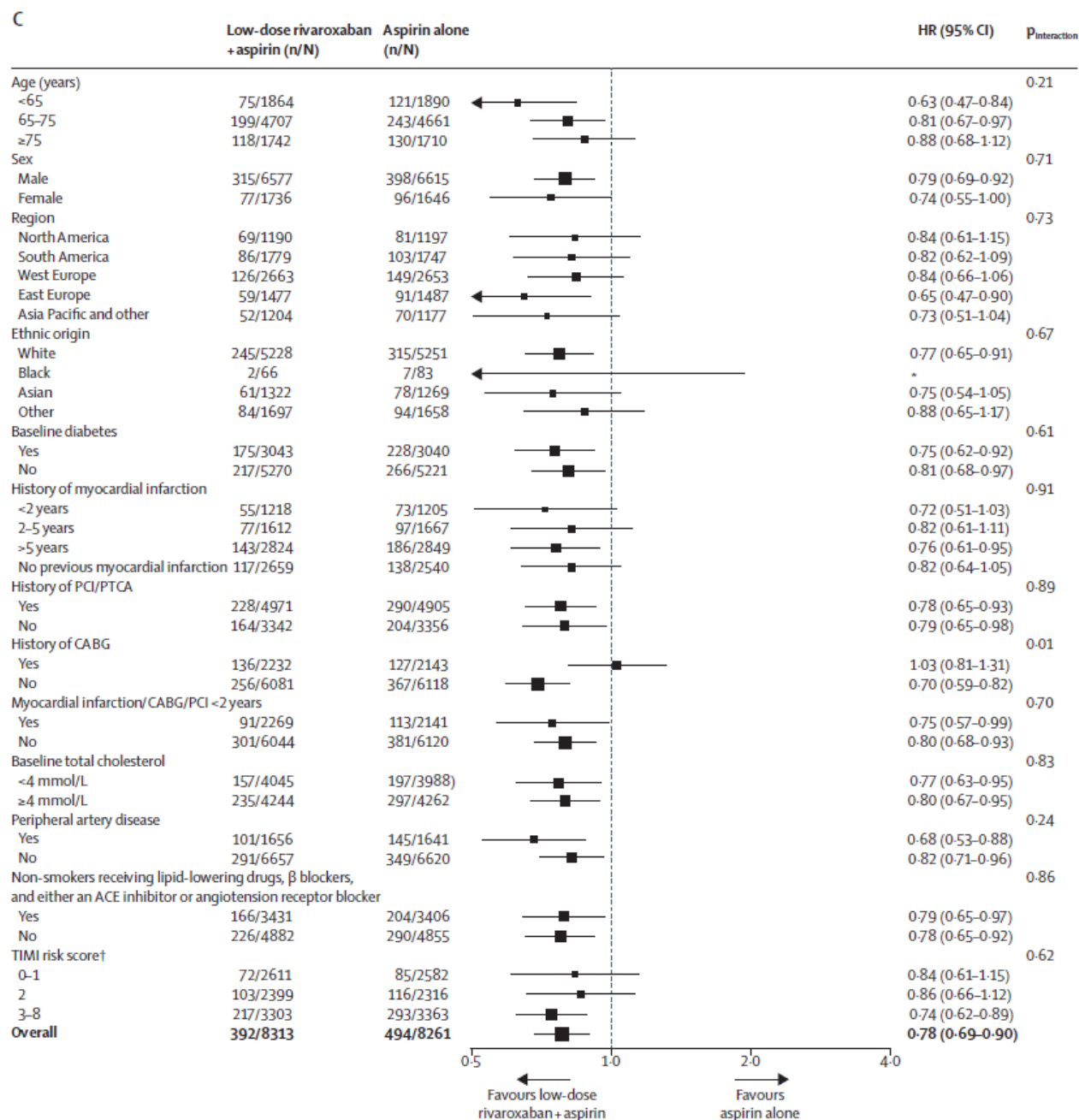
* Dostawowe, domięśniowe, wewnątrzrdzeniowe, wewnątrzczaszkowe, wewnątrzgałkowe, doosierdziowe, zaotrzewnowe, z dróg oddechowych, wątroby, trzustki, nadnerczy lub nerek.

** Wartość p raportowana w publikacji.

a) Na podstawie dostępnych danych nie można określić istotności statystycznej.

Wykres 3.

Analiza w podgrupach dla łącznej analizy korzyści klinicznych (ang. *net clinical benefit*): MACE/krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w krytycznym miejscu*, w badaniu COMPASS dla porównania RVX + ASA vs ASA



* Dostawowe, domięśniowe, wewnątrzrdzeniowe, wewnątrzczaszkowe, wewnątrzgałkowe, doosierdziowe, zaotrzewnowe, z dróg oddechowych, wątroby, trzustki, nadnerczy lub nerek.
Rozmiar każdego kwadratu jest proporcjonalny do liczby zdarzeń. Strza ki wskazują, że granica przedziału ufności nie jest ukazana.

Aneks G. Formularze oceny wiarygodności badań

Tabela 37.

Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. *Risk of Bias, RoB*) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wsze kie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 38.

Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (random number table); • System komputerowy (computer random number generator); • Rzut monetą (coin tossing); • Tasowanie kart lub kopert (shuffling cards or envelopes); • Rzut kośćmi (throwing dice); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (drawing of lots); • Minimalizacja*. <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB

W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:

Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.

- Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia;
- Selekcji na podstawie daty rejestracji;
- Selekcji na podstawie numeru kartoteki.

Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:

- Selekcja na podstawie oceny lekarza;
- Selekcja na podstawie preferencji uczestnika;
- Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych;
- Selekcja na podstawie dostępności interwencji.

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.

UKRYCIE KODU ALOKACJI

Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.

Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:

Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.

- centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę);
- Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem;
- Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.

Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:

Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.

- Otwarty system alokacji (np. listy kodów);
- Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste);
- System oparty na dacie urodzenia;
- System oparty na numerze kartoteki;
- Jakkolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).

ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU

Błędy wykonania wyników zależące od znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.

- Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obciążony jest błędem wykonania.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów wykonania.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.

Kryteria oceny ryzyka błędów w skali RoB

ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania;
- Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.

- Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania;
- Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów detekcji.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;
- W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.

NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.

- Brak utraty z badania;
- Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;
- Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyn utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów utraty.

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.

RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób zgodny z założeniami w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Kryteria oceny ryzyka błędów w skali RoB

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;
- Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;
- Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.

Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów raportowania.

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

Kryteria określające niskie ryzyko błędów.

Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.

Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:

- Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;
- Potencjalne ryzyko sfałszowania badań;
- Inne.

Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów.

Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:

- Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;
- Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.