



IGNORANTIA NOCET

Mibrex[®] (rywaroksaban) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Warszawa, 19.03.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

19 marca 2025 r. Analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.4.2025.2.PZ z dnia 28 lutego 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 22 listopada 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości i kontrola merytoryczna • Selekcja abstraktów i pełnych tekstów • Opis przeglądu systematycznego • Opracowywanie wyników i kontrola obliczeń • Podsumowanie • Dyskusja • Ograniczenia • Opis punktów końcowych • Opracowania wtórne • Charakterystyka włączonych badań pierwotnych • Dodatkowe bezpieczeństwo
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Selekcja abstraktów i pełnych tekstów • Opracowywanie wyników i kontrola obliczeń • Charakterystyka włączonych badań pierwotnych • Opis punktów końcowych • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy • Opis dodatkowego bezpieczeństwa • Analiza statystyczna • Ocena jakości informacji • Podsumowanie wyników • Zakończone, nieopublikowane badania kliniczne
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna • Strategia wyszukiwania • Selekcja abstraktów i pełnych tekstów • Opracowywanie wyników i kontrola obliczeń • Ocena jakości informacji • Opis punktów końcowych • Opis ograniczeń • Podsumowanie i wnioski • Charakterystyka włączonych badań pierwotnych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Bibliografia • Ograniczenia • Dyskusja • Podsumowanie wyników • Streszczenie • Badania wykluczone
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Podsumowanie wyników • Ograniczenia • Bibliografia • Streszczenie

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów

Raport wykonano na zlecenie firmy Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	16
1. Cel analizy.....	23
2. Metodyka.....	24
3. Przegląd systematyczny	27
3.1. Źródła danych	27
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	28
3.3. Ocena jakości badań.....	28
3.4. Strategia wyszukiwania	28
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	30
3.6. Badania włączone	33
3.6.1. Opracowania wtórne	37
3.6.2. Badania pierwotne	38
3.6.3. Dodatkowe publikacje	50
3.7. Ekstrakcja danych.....	51
3.8. Ocena jakości informacji	54
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	55
3.10. Ocena homogeniczności badań pierwotnych	57
4. Ocena skuteczności	59

4.1. Badanie <i>COMPASS</i>	59
4.1.1. Złożone punkty końcowe.....	61
4.1.2. Zdarzenia sercowo-naczyniowe	66
4.1.3. Zgony.....	69
4.1.4. Hospitalizacja.....	73
4.1.5. Analiza wyników w podgrupach.....	75
4.2. Długoterminowe przedłużenie badania <i>COMPASS</i>	107
4.3. Badanie <i>VOYAGER PAD</i>	111
4.3.1. Pierwszorzędowy i drugorzędowe punkty końcowe.....	113
4.3.2. Analiza zdarzeń naczyniowych i zakrzepowych.....	126
4.4. Badanie <i>COMMANDER HF</i>	138
4.4.1. Punkty końcowe złożone, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz zdarzenia neurologiczne	139
4.4.2. Zdarzenia sercowo-naczyniowe	147
4.4.3. Zgony i hospitalizacje	150
4.5. Rejestr <i>XATOA</i>	153
5. Ocena bezpieczeństwa.....	164
5.1. Badanie <i>COMPASS</i>	164
5.1.1. Zdarzenia związane z krwawieniem	165
5.1.1. Krwawienia – analiza w podgrupach	173
5.1.2. Terapie stosowane po wystąpieniu krwawienia	190

5.1.3. Ogólna ocena bezpieczeństwa.....	192
5.2. Długoterminowe przedłużenie badania <i>COMPASS</i>	198
5.3. Badanie <i>VOYAGER PAD</i>	201
5.3.1. Zdarzenia związane z krwawieniem	202
5.3.2. Ogólna ocena bezpieczeństwa.....	208
5.4. Badanie <i>COMMANDER HF</i>	213
5.4.1. Zdarzenia związane z krwawieniem	213
5.4.2. Ogólna ocena bezpieczeństwa.....	217
5.5. Rejestr <i>XATOA</i>	221
6. Korzyść kliniczna netto.....	229
6.1. Badanie <i>COMPASS</i>	229
6.1.1. Analiza w podgrupach wg kategorii ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych	234
6.2. Badanie <i>VOYAGER PAD</i>	242
6.3. Rejestr <i>XATOA</i>	247
7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	250
8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	251
8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	251
8.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	251
8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	258
8.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	260

8.2. Plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Mibrex®	261
8.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2023</i>	262
8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC	264
9. Ograniczenia	265
10. Podsumowanie i wnioski końcowe	271
10.1. Pozostałe dane kliniczne	279
10.1.1. Badanie <i>COMPASS LTOLE</i>	279
10.1.2. Porównanie wyników z badania <i>XATOA</i> i <i>COMPASS</i> (dane z praktyki klinicznej vs dane z badania RCT)	280
10.2. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa	281
10.3. Wnioski	282
11. Dyskusja	285
12. Załączniki	293
12.1. Punkty końcowe	293
12.2. Plan analizy statystycznej w badaniach włączonych	324
12.3. Dodatkowe wyniki z badania <i>COMPASS</i>	338
12.3.1. Ocena skuteczności	338
12.3.2. Ocena bezpieczeństwa	357
12.3.3. Korzyść kliniczna netto	360
12.3.4. Pozostałe analizy	367
12.3.1. Jakość życia	375

12.4. Badanie <i>COMPASS LTOLE</i>	376
12.5. Dodatkowe wyniki z badania <i>VOYAGER PAD</i>	378
12.5.1. Ocena skuteczności	378
12.5.2. Ocena bezpieczeństwa	391
12.5.3. Stosunek korzyści i ryzyka	393
12.6. Dodatkowe wyniki z badania <i>COMMANDER HF</i>	395
12.6.1. Analiza w podgrupach dla pierwszorzędowego punktu końcowego.....	395
12.7. Dodatkowe dane z rejestru <i>XATOA</i> oraz porównawcza analiza danych z rejestru <i>XATOA</i> i badania <i>COMPASS</i>	398
12.7.1. Wskaźniki występowania zdarzeń klinicznych	398
12.7.2. Analiza CART	404
12.7.3. Analiza w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na obecność HF	407
12.7.4. Korzyść kliniczna netto.....	411
12.8. Wyniki metaanalizy badań <i>COMPASS</i> i <i>VOYAGER PAD</i> z publikacji <i>Anand 2022</i>	416
12.8.1. Skuteczność.....	416
12.8.2. Bezpieczeństwo	419
12.8.3. Populacja z objawowym LE-PAD	419
12.8.4. Analiza stosunku korzyści i ryzyka	422
12.9. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	423
12.10. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	425

12.11.	Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	427
12.12.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg zaleceń Cochrane Collaboration 429	
12.13.	Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy...	435
12.14.	Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	443
12.15.	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	447
12.15.1.	Badanie <i>COMPASS</i>	447
12.15.2.	Badanie <i>VOYAGER PAD</i>	461
12.15.3.	Badanie <i>COMMANDER HF</i>	467
12.15.4.	Rejestr <i>XATOA</i>	474
12.16.	Skale oceny jakości badań	479
12.17.	Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	488
12.18.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	489
13.	Spis tabel	491
14.	Spis rysunków	497
15.	Bibliografia.....	509
15.1.	Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego	509
15.2.	Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego.....	514
15.3.	Pozostałe referencje bibliograficzne	542

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. <i>6-minute walking test</i> – test 6-minutowego marszu
ab	ang. <i>abstract</i> – abstrakt
ABI	ang. <i>ankle-brachial index</i> – wskaźnik kostka-ramię
ACE	ang. <i>angiotensin-converting enzyme</i> – enzym konwertujący angiotensynę
ADRReport	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
ALI	ang. <i>acute limb ischemia</i> – ostre niedokrwienie kończyn
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
APT	ang. <i>antiplatelet therapy</i> – terapia przeciwplateletowa
ARB	ang. <i>angiotensin receptor blockers</i> – blokery receptora angiotensyny
ARN	ang. <i>angiotensin receptor – neprilysin</i> – receptor angiotensyny – neprylizyna
ARR	ang. <i>absolute risk reduction</i> – bezwzględna redukcja ryzyka
ASA	ang. <i>acetylsalicylic acid</i> – kwas acetylosalicylowy
ASCVD	ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i> – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATRX	ang. <i>alpha thalassemia mental retardation</i> – upośledzenie umysłowe związane z talasemią alfa
b/d	brak danych
BARC	ang. <i>Bleeding Academic Research Consortium</i> – Akademickie Konsorcjum Badawcze Krwawień
BICR	ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> – niezależna centralna komisja weryfikacyjna w warunkach zaślepienia
bid	łac. <i>bis in die</i> – dwa razy dziennie
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BNP	ang. <i>brain natriuretic peptide</i> – peptyd natriuretyczny typu B
BP	ang. <i>blood pressure</i> – ciśnienie krwi
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CABG	ang. <i>coronary artery bypass grafting</i> – pomostowanie tętnic wieńcowych
CAD	ang. <i>coronary artery disease</i> – choroba wieńcowa
CART	ang. <i>classification and regression trees</i> – analiza drzew klasyfikacyjno-regresyjnych
CCS	ang. <i>chronic coronary syndrome</i> – przewlekły zespół wieńcowy
CDKN	ang. <i>cyclin dependent kinase inhibitor</i> – inhibitor kinazy zależnej od cykliny
CEC	ang. <i>Clinical End Point Committee</i> – komitet ds. punktów końcowych

Skrót	Rozwinięcie
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
CHD	ang. <i>coronary heart disease</i> – choroba niedokrwienna serca
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CKMB	ang. <i>creatin kinase myocardial band</i> – kinaza kreatynowa-izoenzym sercowy
CLI	ang. <i>chronic limb ischemia</i> – przewlekłe niedokrwienie kończyn
CrCl	klirens kreatyniny
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
cTn	ang. <i>cardiac troponin</i> – troponina sercowa
CV	ang. <i>cardiovascular</i> – sercowo-naczyniowe
D/C	ang. <i>discontinuation</i> – przerwanie leczenia
DAPT	ang. <i>dual antiplatelet therapy</i> – podwójna terapia przeciwplateletowa
DCO	ang. <i>data cutoff</i> – data odcięcia danych
DD	ang. <i>definitive deterioration</i> – definitywne pogorszenie
DPI	ang. <i>dual pathway inhibition</i> – podwójna inhibicja szlaku
DVT	ang. <i>deep vein thrombosis</i> – zakrzepica żył głębokich
EF	ang. <i>ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ5D	ang. <i>EuroQol 5 Dimension</i> – europejski kwestionariusz oceny jakości życia
EQ-5D-3L	ang. <i>EuroQoL 5 Dimensions 3 Level</i> – europejski trzypoziomowy kwestionariusz oceny jakości życia
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
FAERS	ang. <i>Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System</i> – system raportowania zdarzeń niepożądanych Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków
FAS	ang. <i>full analysis cohort</i> – analiza dla pełnej kohorty
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej
GGT	gamma-glutamylotransferaza
GTED	ang. <i>global treatment end date</i> – data globalnego zakończenia leczenia
GUSTO	ang. <i>Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries</i> – globalne użycie strategii otwierania zablokowanych tętnic wieńcowych
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL-C	ang. <i>High-Density Lipoprotein Cholesterol</i> – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości

Skrót	Rozwinięcie
HF	ang. <i>heart failure</i> – niewydolność serca
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia zależna od stanu zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICAC	ang. <i>Independent Clinical Adjudication Committee</i> – niezależny komitet ds. orzekania klinicznego
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICH	ang. <i>intracranial hemorrhage</i> – krwotok śródczaszkowy
INR	ang. <i>international normalised ratio</i> – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
IR	ang. <i>incidence rate</i> – wskaźnik częstości
IS	istotność statystyczna
ISTH	ang. <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> – Międzynarodowe Towarzystwo ds. Zakrzepicy i Hemostazy
it	ang. <i>item type</i> – typ publikacji
ITT	ang. <i>intention to treat</i> – (populacja) zgodna z zaplanowanym leczeniem
KLO	klopidogrel
K-M	Kaplan-Meier
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LDL	ang. <i>low density lipoproteins</i> – lipoproteiny o małej gęstości
LDL-C	ang. <i>low density lipoproteins</i> – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
LE-PAD	ang. <i>lower extremity (LE) peripheral artery disease (PAD)</i> – PAD kończyn dolnych
LER	ang. <i>Lower Extremity Revascularization</i> – rewaskularyzacja w obrębie kończyn dolnych
LTOLE	ang. <i>long-term open-label extension</i> – długookresowa otwarta faza przedłużona
LVEF	ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe
MALE	ang. <i>major adverse limb events</i> – poważne niepożądane zdarzenia związane z kończynami
MB	ang. <i>major bleedings</i> – poważne krwawienia
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MI	ang. <i>myocardial infarction</i> – zawał mięśnia sercowego
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – najmniejsza istotna różnica
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
mRS	ang. <i>modified Rankin's scale</i> – modyfikowana skala Rankina

Skrót	Rozwinięcie
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
N/E	ang. <i>not estimable</i> – niemożliwe do oszacowania
n/o	nie oceniano/ nie osiągnięto
NASCI	ang. <i>North American Society for Cardiovascular Imaging</i> – północnoamerykańskie towarzystwo obrazowania kardiologicznego
NF1	ang. <i>neurofibromatosis type-1</i> – nerwiakowłóknikowatość typu 1
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOAC	ang. <i>non-vitamin K antagonist oral anticoagulant</i> – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K
NT-proBNP	ang. <i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i> – N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OAC	ang. <i>oral anticoagulants</i> – doustne leki przeciwzakrzepowe
OBS	okres obserwacji
od	ang. <i>once daily</i> – raz dziennie
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PAD	ang. <i>peripheral artery disease</i> – choroba tętnic obwodowych
PAP	ang. <i>Patient Assistance Program</i> – program pomocy choremu
PCI	ang. <i>percutaneous coronary intervention</i> – przeszłona interwencja wieńcowa
PE	ang. <i>pulmonary embolism</i> – zatorowość płucna
P-gp	glikoproteina P
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PPCI	ang. <i>primary percutaneous coronary intervention</i> – pierwotna przeszłona interwencja wieńcowa
PPE	ang. <i>palmoplantar erythrodysesthesia</i> – zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej

Skrót	Rozwinięcie
PPES	ang. <i>palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome</i> – zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej
PPI	ang. <i>proton pump inhibitors</i> – inhibitory pompy protonowej
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PT	ang. <i>prothrombin time</i> – czas protrombinowy
PTEN	ang. <i>phosphatase and tensin homolog</i> – homolog fosfatazy i tensyny
PY	ang. <i>patientyears</i> – pacjento-lata
QD	łac. <i>quaque die</i> – raz dziennie
R	randomizacja
RAS	ang. <i>renin-angiotensin system</i> – układ renina-angiotensyna
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
REACH	ang. <i>REduction of Atherothrombosis for Continued Health</i> – redukcja miażdżycy dla zachowania zdrowia
RMP	ang. <i>risk management plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
ROC	ang. <i>Receiver Operating Characteristic</i> – krzywa charakterystyki operacyjnej
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RWE	ang. <i>real world evidence</i> – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej
RYW	rywaroksaban
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane
SAGE	ang. <i>Standard Assessment of Global Activity in the Elderly</i> – standardowa ocena globalnej aktywności u osób starszych
SAPT	ang. <i>single antiplatelet therapy</i> – pojedyncza terapia przeciwplateletowa
SCCT	ang. <i>Society of Cardiovascular Computed Tomography</i> – towarzystwo tomografii komputerowej sercowo-naczyniowej
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDH	ang. <i>succinate dehydrogenase deficiency</i> – niedobór dehydrogenazy bursztynianowej
SNRI	ang. <i>serotonin norepinephrine reuptake inhibitor</i> – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny
SSRI	ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse events</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TIA	ang. <i>transient ischemic attack</i> – przejściowy atak niedokrwieny
TIMI	ang. <i>thrombolysis in myocardial infarction</i> – tromboliza w zawale mięśnia sercowego
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TP53	ang. <i>tumor protein 53</i> – białko nowotworowe 53

Skrót	Rozwinięcie
TTD	ang. <i>time to treatment discontinuation</i> – czas do przerwania leczenia
TYK	tyklopidyna
URPLW MiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VQ	ang. <i>ventilation and perfusion</i> – wentylacja/perfuzja
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Mibrex® (RYW, rywaroksaban) stosowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD), obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego z technologią opcjonalną. Analiza kliniczna dotyczy rywaroksabanu stosowanego w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

POPULACJA

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Mibrex® (rywaroksaban) w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę, podawanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD), obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Rozpatrywane wskazanie jest zgodne z treścią *ChPL Mibrex®* dla dawki 2,5 mg.

Lek Mibrex® ma być finansowany w Polsce jako lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniach określonych stanem klinicznym.

Choroba wieńcowa (CAD) powstaje wskutek niefizjologicznego procesu polegającego na tworzeniu się blaszek miażdżycowych w tętnicach. Blaszkę miażdżycową zlokalizowaną w tętnicach potencjalnie mogą prowadzić do ich zwężenia i/lub zamknięcia co utrudnia przepływ krwi. W efekcie dochodzi do zaburzenia podaży tlenu przez mięsień sercowy i wystąpienia objawów CAD (tj. dyskomfortu w klatce piersiowej, uczucia ciężkości i ucisku, które może promieniować do szczęki, barku, pleców czy ramienia). Z biegiem czasu CAD może prowadzić do wystąpienia niewydolności serca. Zaburzenia rytmu serca mogą prowadzić do zmniejszenia siły wyrzutu krwi z serca, powodując niewydolność lub pogorszenie wydolności serca, a w konsekwencji np. do udaru.

Choroba tętnic obwodowych (PAD) to zaburzenie naczyniowe, charakteryzujące się ograniczeniem przepływu krwi przez naczynia dostarczające krew do obszarów ciała innych niż serce i mózg. Najczęściej jest powodowana pojawieniem się okluzji miażdżycowo-zakrzepowych bądź zwężeniem tętnic, ale może wystąpić także wskutek zapalenia naczyń. Chorzy na PAD najczęściej zgłaszają się z niespecyficznym dyskomfortem zlokalizowanym w okolicy pleców, pośladków lub nóg. Tylko u 5-10% chorych na PAD występują klasyczne objawy chromania przestankowego. Rokowanie w PAD

jest na ogół niekorzystne. Obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn. Ostre niedokrwienie kończyn jest szczególnie poważnym powikłaniem i wiąże się z długimi hospitalizacjami oraz wysoką częstością utraty kończyn (amputacją), niepełnosprawności i zgonów.

Aktualnie dostępne leczenie obniża ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych tylko częściowo np. kwas acetylosalicylowy zmniejsza ryzyko takich zdarzeń o 20%, ale może powodować objawy ze strony przewodu pokarmowego i zwiększone ryzyko krwawienia. Chorzy z przewlekłą chorobą wieńcową pomimo stosowania obecnie dostępnych opcji leczenia nadal mają więc wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych. Strategie ukierunkowane na więcej niż jedną ze ścieżek działania układu homeostazy mogą zapewnić szerokie korzyści poprzez bardziej wszechstronne zmniejszenie ryzyka zdarzeń zakrzepowych w całym spektrum obszarów naczyniowych w miażdżycy.

Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w rozpatrywanej populacji może stanowić produkt leczniczy Mibrex®, zawierający rywaroksaban, w dawce 2,5 mg. Połączenie hamowania płytek krwi i czynnika Xa w podejściu „podwójnej ścieżki” może być obiecującą strategią terapeutyczną w profilaktyce wtórnej chorób sercowo-naczyniowych. Stosowanie RYW w niskiej dawce ma szansę znacząco zmienić dotychczasowy schemat leczenia przeciwzakrzepowego u chorych ze stabilną chorobą wieńcową lub miażdżycą tętnic obwodowych.

INTERWENCJA

Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Mibrex® w dawce 2,5 mg. Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym.

Dawkowanie u chorych z CAD lub PAD:

RYW w dawce 2,5 mg, stosowany dwa razy na dobę. Chorzy przyjmujący rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75 - 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

KOMPARATOR

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, jako komparator dla RYW w dawce 2,5 mg stosowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych wskazano ASA w monoterapii.

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Mibrex® (rywaroksaban) stosowanego w dawce 2,5 mg w rozpatrywanym wskazaniu raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- punkty końcowe związane ze zgonem (np. zgony z dowolnej przyczyny i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe);
- pojedyncze punkty końcowe związane ze skutecznością leczenia (w tym pojedyncze komponenty punktów złożonych), np. rozpoznanie dodatkowych schorzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym (w tym m.in. niewydolności serca, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zawału mięśnia sercowego, migotania przedsionków, udaru mózgu, udaru niedokrwiennego, udaru krwotocznego), hospitalizacja/ ponowna hospitalizacja (np. niezależnie od przyczyny lub z przyczyn sercowo-naczyniowych lub innych), punkty końcowe związane z kończynami, w tym: np. ostre niedokrwienie kończyn, poważna amputacja;
- złożone punkty końcowe zawierające ww. pojedyncze punkty końcowe (np. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar);

- jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- profil bezpieczeństwa (np. zgony z powodu działań niepożądanych, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z krwawieniem);
- ocena korzyści klinicznej netto i/lub ocena stosunku korzyści do zagrożeń.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Publikacje pełnotekstowe;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

BADANIA

Do analizy włączono:

- **Badania wtórne:** 25 publikacji (*Al Hennawi 2024, Adawi 2023, Bauersachs 2020, Bauersachs 2021a, Bellettini 2021, Bucci 2024, CADTH 2019, Cappato 2021, Chen 2021a, Coleman 2022, Costa 2021, Debasu 2022, Khan 2020, Lin 2022, Liu 2023, Navarese 2023, Rahmatian 2021, Scott 2020, Shantsila 2021, Sibbing 2024, Willems 2022a, Zhang 2023, Zheng 2023, Zhu 2021 i Zhu 2023*);
- **Badania pierwotne:** 34 publikacje:
 - COMPASS – 19 publikacji (*Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2017, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Eikelboom 2022, EMA EPAR 2018, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025, Raport NICE TA607*);
 - VOYAGER PAD – 7 publikacji (*Bonaca 2020, Bauersachs 2021, Berkowitz 2022, Hiatt 2020, Krantz 2021, Canonico 2024, Yuan 2024*);
 - COMMANDER HF – 3 publikacje (*Greenberg 2019, Mehra 2019, Zannad 2018*);
 - Rejestr XATOA – 5 publikacji (*Gouda 2025, Anand 2024; Breitenstein 2024, Fox 2022, Fox 2020¹*);

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: *ChPL Mibrex®, EMA EPAR 2018, RMP Mibrex®, FDA 2023, FDA 2019, FDA 2022, FDA 2022a, FDA 2023a, FDA 2023b, FDA 2023c*, dane z bazy *ADRReports* i *WHO UMC*.

SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO

Rywaroksaban w większych dawkach wcześniej został oceniony w warunkach badań klinicznych, m.in. w zapobieganiu i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i w migotaniu przedsionków. Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo tej terapii w tych wskazaniach. Obecny wniosek dotyczy

¹ Uwzględniono jedynie w opisie metodyki badania

zastosowania RYW w dawce 2,5 mg w skojarzeniu z ASA w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u chorych z CAD lub PAD u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa lub objawowa choroba tętnic obwodowych obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Dane z eksperymentalnych badań klinicznych

Badanie COMPASS

Wyniki z badania COMPASS, przeprowadzonego w populacji chorych na chorobę wieńcową, chorobę naczyń obwodowych lub oba te schorzenia, wskazują że skojarzenie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie i ASA 100 mg raz dziennie w porównaniu z ASA 100 mg raz dziennie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), udaru lub zawału mięśnia sercowego (MI). Wyniki obserwowane w podgrupach chorych z CAD oraz PAD dla pierwszorzędowego punktu końcowego generalnie nie odbiegały od wyników dla ogólnej populacji. Współczynnik ryzyka dla pierwszorzędowego punktu końcowego był istotnie mniejszy o 24% w grupie rywaroksabanu (2,5 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z ASA niż w grupie z samą ASA. Wyniki obserwowane w podgrupach chorych z CAD oraz PAD dla pierwszorzędowego punktu końcowego generalnie nie odbiegały od wyników dla ogólnej populacji.

Zgodnie z wynikami badania COMPASS chorzy z cukrzycą, niewydolnością serca lub nerek lub obecnością choroby wielonaczyniowej byli tymi z najwyższym ryzykiem wystąpienia przyszłego zdarzenia sercowo-naczyniowego, a zatem tymi, którzy najprawdopodobniej odniosą największe korzyści z terapii RYW.

Terapia RYW znacząco zmniejszyła ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z ASA w monoterapii, kosztem zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia. Odnotowano istotne zwiększenie ryzyka w zakresie pierwszorzędowego punktu oceny bezpieczeństwa (poważne krwawienia wg zmodyfikowanych kryteriów ISTH). Należy jednak podkreślić iż pozostałe typy poważnych krwawień, tj. krwawienie prowadzące do zgonu, krwotok śródczaszkowy oraz objawowe krwawienie do krytycznego narządu występowały rzadko (odsetki chorych nie przekroczyły 0,5% w żadnej z analiz), a wyniki były zbliżone w obu analizowanych grupach (brak różnic istotnych statystycznie).

W rezultacie wynik kliniczny netto tzn. połączenie najważniejszych zdarzeń zakrzepowych i krwotocznych wskazuje na korzyść terapii RYW w dawce 2,5 mg. Co ważne, korzyści z terapii były widoczne już w momencie pierwszej formalnej analizy okresowej i skłoniły Radę ds. Bezpieczeństwa Danych i Monitorowania do zalecenia wcześniejszego przerwania badania w grupach obejmujących leki przeciwzakrzepowe.

Długoterminowe dane z badania COMPASS LTOLE potwierdzają wyższą skuteczność skojarzenia rywaroksabanu i ASA w porównaniu z ASA, a wzrost ryzyka krwawienia, jest mniej widoczny w dłuższej perspektywie czasu.

Badanie VOYAGER PAD

W badaniu VOYAGER PAD wykazano większą skuteczność terapii RYW 2,5 mg bid + ASA w redukcji ryzyka pierwszorzędowego punktu końcowego złożonego z zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostrego niedokrwienia kończyn i dużej amputacji z przyczyn naczyniowych, w porównaniu z ASA w monoterapii u chorych na chorobę tętnic obwodowych, którzy przeszli skuteczną rewaskularyzację. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący oceny skuteczności wystąpił u 15,5% chorych w grupie rywaroksabanu i u 17,8% chorych w grupie kontrolnej.

Częstość występowania pierwszych pięciu drugorzędowych punktów ocenianych hierarchicznie była istotnie niższa w grupie rywaroksabanu niż w grupie placebo, w tym częstość nieplanowanej rewaskularyzacji kończyny z powodu nawracającego niedokrwienia.

Efekt leczenia był spójny między podgrupami i nadal narastał w czasie, zarówno w przypadku pierwszych, jak i kolejnych zdarzeń. Wyniki przedstawione w raporcie wskazują, że RYW przynosi stałe korzyści niezależnie od wieku chorych, a potencjalnie nawet większe korzyści w zmniejszaniu ALL u osób w wieku ≥ 75 r.ż.

W badaniu VOYAGER PAD wykazano wyraźne zmniejszenie w grupie stosującej RYW niedokrwienych zdarzeń kończynowych i dużych amputacji. Jest to potencjalnie krytyczne odkrycie, ponieważ występowanie dużych zdarzeń kończynowych ma istotne konsekwencje dla chorych (rozwój MALE jest związany z bardzo niekorzystnym rokowaniem a występowanie zdarzeń kończynowych znacząco zwiększa ryzyko amputacji naczyniowej, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowej i zgonów).

Częstość występowania poważnych krwawień według TIMI nie różniła się zatem istotnie pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Częstość występowania poważnych krwawień wg definicji ISTH była większa w przypadku grupy stosującej rywaroksaban i ASA niż samą ASA. Różnica między grupami dla tego punktu końcowego była znamienna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej

W przypadku terapii RYW odnotowano korzystny profil korzyści i ryzyka, biorąc pod uwagę liczbę pierwszorzędowych wyników oceny skuteczności którym udało się zapobiec w porównaniu z liczbą spowodowanych głównych wyników bezpieczeństwa.

Badanie COMMANDER HF

Podstawowa analiza skuteczności (tj. złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) w badaniu *COMMANDER HF* wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą stosującą RYW a grupą kontrolną. W badaniu *COMMANDER HF* nie odnotowano istotnej różnicy między grupami dla częstości występowania głównego wyniku dot. bezpieczeństwa. Wyniki badania sugerują, że zdarzenia zakrzepowo-zatorowe nie są głównym czynnikiem wpływającym na wyniki u chorych z pogarszającą się niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową. Niższa częstość występowania pierwszego udaru w badaniu została przysłonięta przez wysoką proporcjonalną częstość występowania zgonów z powodu HF jako głównego zdarzenia.

Dane z praktyki klinicznej

Rejestr *XATOA* dostarcza informacji na temat chorych kwalifikowanych do leczenia podwójną terapią przeciwplatekową w praktyce klinicznej² oraz częstości występowania krwawień i zdarzeń niedokrwienych w praktyce klinicznej u chorych otrzymujących DPI poza ramami badania randomizowanego.

Wyniki rejestru *XATOA* wskazują, iż terapia RYW + ASA redukuje ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak udar, zawał mięśnia sercowego i zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, przy akceptowalnym wzroście ryzyka krwawień. Wczesne przerwanie stosowania RYW prowadzi do szybkiej utraty tych korzyści, co podkreśla znaczenie przestrzegania zaleconego schematu leczenia. Ponadto, wyniki badania sugerują, że bilans korzyści klinicznych jest korzystny, szczególnie u chorych wysokiego ryzyka, wspierając stosowanie tej terapii w strategiach wtórnej prewencji.

W badaniu potwierdzono korzyść kliniczną netto terapii RYW 2,5 mg bid + ASA u chorych z ryzykiem naczyniowym w praktyce klinicznej (odnotowano niski roczny wskaźnik zdarzeń, który był podobny do wyniku w randomizowanym badaniu *COMPASS* a zdarzenia były spowodowane głównie przez MACE, a nie przez krwawienia).

² Większość chorych w rejestrze *XATOA* została włączona do terapii DPI ze względu na cechy ryzyka, takie jak wielonaczyniowa CAD lub PAD kończyn dolnych, a około 70% chorych miało wysoki profil ryzyka sercowo-naczyniowego. Czynniki uwzględnione w definicji wysokiego profilu ryzyka sercowo-naczyniowego w rejestrze *XATOA* to nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca, przewlekła dysfunkcja nerek, palenie tytoniu, rodzinna historia chorób naczyniowych, wiek >65 r.ż. i wysoki wskaźnik masy ciała. Wykazano, że chorzy z tymi cechami ryzyka odnieśli największą korzyść bezwzględną w zakresie redukcji ryzyka naczyniowego dzięki DPI w porównaniu z ASA w monoterapii w praktyce klinicznej [Fox 2022].

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2018 roku. Chorzy z CAD i PAD są obarczeni wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych pomimo obecnego standardu opieki. Wykazano, że dodanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę do ASA w dawce 100 mg raz na dobę zmniejsza częstość występowania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności (na który składa się zmniejszenie częstości występowania udaru, zawału serca i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych) w proporcji uważanej za mającą wartość kliniczną dla badanej populacji, uznanej za grupę wysokiego ryzyka zdarzeń niedokrwienych.

Ogólna ocena stosunku korzyści do ryzyka według EMA jest pozytywna. Udokumentowana korzyść z bardziej intensywnego leczenia przeciwzakrzepowego obejmującego skojarzoną terapię RYW i ASA równoważy ryzyko krwawień w badanej populacji.

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w *ChPL Mibrex®* stosowanie rywaroksabanu może być związane z wystąpieniem m.in.:

- ryzyka krwotoku;
- zaburzeń czynności nerek;
- omdleń i zawrotów głowy.

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie leku Mibrex® może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub organu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Jej objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz nasilenie będą różnić się w zależności od miejsca oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i/lub WHO należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia naczyniowe, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

WNIOSKI

Brak odpowiedniej profilaktyki w rozpatrywanej populacji docelowej może prowadzić do wystąpienia u chorych groźnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Głównym celem terapeutycznym u chorych rozpatrywanej populacji jest zatem prewencja lub ograniczenie liczby powikłań zakrzepowych. Obecnie w Polsce istnieje niezaspokojona potrzeba odnośnie dostępu chorych do aktualnie zalecanych przez wytyczne terapii profilaktycznych, skutecznie redukujących ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym w populacji chorych z CAD/lub PAD w wywiadzie. RYW jest doustnym, wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Połączenie hamowania płytek krwi i czynnika Xa w podejściu „podwójnej ścieżki” jest obiecującą strategią terapeutyczną w profilaktyce wtórnej chorób sercowo-naczyniowych. Według polskich ekspertów, stosowanie RYW w niskiej dawce ma szansę znacząco zmienić dotychczasowy schemat leczenia przeciwzakrzepowego u chorych ze stabilną chorobą wieńcową lub miażdżycą tętnic obwodowych.

Zgodnie z wynikami przedstawionych w raporcie badań klinicznych dot. RYW w dawce 2,5 mg, w analizowanej populacji docelowej ryzyko wystąpienia zdarzeń niedokrwienych może być istotnie zmniejszone po zastosowaniu tej interwencji.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Mibrex® w dawce 2,5 mg bid podawanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych, u których występuje choroba wieńcowa lub objawowa choroba tętnic obwodowych obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń

niedokrwienych. Rywaroksaban należy uznać za skuteczną oraz bezpieczną opcję leczenia stanowiącą odpowiedź na istniejącą niezaspokojoną potrzebę leczniczą w rozpatrywanej populacji.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Mibrex® (RYW, rywaroksaban) stosowanego w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD), obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennej, jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
-

-
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase,
- The Cochrane Library.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne³: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków⁴ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanym działaniom niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

³ W przypadku braku odnalezienia dokumentów dla wnioskowanego produktu leczniczego (lek Mibrex®) do analizy włączane będą dokumenty wydane dla leku oryginalnego tj. Xarelto® dotyczące wnioskowanej dawki RYW w rozpatrywanej populacji docelowej

⁴ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)* [Higgins 2019].

W załączniku 12.16 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (zespół wieńcowy/ choroba wieńcowa/ choroba tętnic obwodowych) oraz interwencji badanej (rywaroksaban). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z wybranym komparatorem, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami

końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. W bazie Embase w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia i uwzględnienia w strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej (oraz nazwę handlową leku oryginalnego⁵).

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla rywaroksabanu stosowanego w leczeniu populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku. Dodatkowo, wyszukiwanie zawężono do zapytania odnoszącego się do populacji (CAD lub PAD).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami.

⁵ W przypadku braku odnalezienia dokumentów dla wnioskowanego produktu leczniczego (lek Mibrex®) do analizy włączane będą dokumenty wydane dla leku oryginalnego tj. Xarelto® dotyczące wnioskowanej dawki RYW w rozpatrywanej populacji docelowej

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.10. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.11.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. populacja pediatryczna, młodzież, ostry zespół wieńcowy, chorzy z CAD/PAD analizowani w ramach szerszej populacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Populacja docelowa jest zgodna z zapisami <i>ChPL Mibrex®</i> dla RYW stosowanego w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Komentarz (1): Biorąc pod uwagę, że populacja docelowa obejmuje szczególną grupę chorych, w przypadku nieodnalezienia badań dla populacji ściśle odpowiadającej populacji docelowej zdecydowano o możliwości włączenia także badań z udziałem szerszej populacji, o ile przedstawiono dane dla podgrupy chorych obejmującej wnioskowaną populację docelową.</p> <p>Komentarz (2): W przypadku odnalezienia licznych dodatkowych publikacji do badań włączonych, uwzględniane będą dodatkowe analizy tylko dla podgrup kluczowych w ocenie dla wnioskowanej populacji docelowej.</p>	(np. chorych z AF) bez wyodrębnienia danych dla podgrupy chorych obejmującej wnioskowaną populację docelową
Interwencja	<p><u>Dawkowanie:</u> rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę stosowany zgodnie z <i>ChPL Mibrex®</i> dla wskazania obejmującego chorych z CAD lub PAD.</p> <p>Chorzy przyjmujący rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75 - 100 mg ASA.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> podanie doustne.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p><u>ASA stosowany w monoterapii.</u></p> <p>Szczegółowy opis komparatora przedstawiono w rozdziale <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.</p>	Niezgodne z założonymi.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>punkty końcowe związane ze zgonem</u> (np. zgony z dowolnej przyczyny i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe); • <u>pojedyncze punkty końcowe związane ze skutecznością leczenia</u> (w tym pojedyncze komponenty punktów złożonych), np. rozpoznanie dodatkowych schorzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym (w tym m.in. niewydolności serca, żylnej choroby zakrzepowatozatorowej, zawału mięśnia sercowego, migotania przedsionków, udaru mózgu, udaru niedokrwienego, udaru krwotocznego), hospitalizacja/ ponowna hospitalizacja (np. niezależnie od przyczyny lub z przyczyn sercowo-naczyniowych lub innych), punkty końcowe związane z kończynami, w tym: np. ostre niedokrwienie kończyn, poważna amputacja; • <u>złożone punkty końcowe zawierające ww. pojedyncze punkty końcowe</u> (np. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar); • <u>jakość życia związana ze stanem zdrowia</u> (np. czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia); • <u>profil bezpieczeństwa</u> (np. zgony z powodu działań niepożądanych, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z krwawieniem); 	Niezgodne z założonymi, w tym punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
	<ul style="list-style-type: none"> ocena korzyści klinicznej netto i/lub ocena stosunku korzyści do zagrożeń. 		
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne. 	<p>Niezgodne z założonymi, w tym opracowania poglądowe, opisy przypadków, analizy łączne z kilku badań typu <i>pooled</i>, badania, w których uczestniczyło poniżej 250 chorych w grupie (spełniających kryteria włączenia do analizy)</p>	
	Badania z dużą grupą chorych tj. przeprowadzone z udziałem co najmniej 250 chorych (spełniających kryteria włączenia do analizy) w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).		
	Przeglądy systematyczne. Komentarz (1): w przypadku przeglądów systematycznych włączane będą jedynie publikacje w których wskazane będą wnioski dla badanej interwencji (RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę) w rozpatrywanej populacji docelowej. Komentarz (2): W przypadku odleżenia dużej liczby przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy, przedstawione zostaną jedynie publikacje <u>których celem była ocena badanej interwencji (RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę) w rozpatrywanej populacji docelowej i/lub najnowsze przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy.</u>	<p>Niezgodne z założonymi. Przeglądy niesystematyczne.</p>	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.		Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe		Niezgodny z założonymi.
Podetap II – strona EMA			
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	
Metodyka	<p>Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.</p> <p>Komentarz: uwzględnione będą jedynie dodatkowe dane do badań włączonych do analizy dla istotnych klinicznie punktów końcowych lub dane dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej.</p>	<p>Niezgodny z założonymi.</p>	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.		Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap III – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa ocenianej interwencji)			
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.	
Interwencja	<p>Jak w bazach głównych.</p> <p>Komentarz: w przypadku braku odnalezienia danych dla wnioskowanego produktu leczniczego (lek Mibrex®) włączane będą dokumenty wydane dla leku oryginalnego tj.</p>	Niezgodny z założonymi.	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Xarelto®, dotyczące wnioskowanej dawki RYW w rozpatrywanej populacji docelowej.	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 228 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 135 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 68 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 9 publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

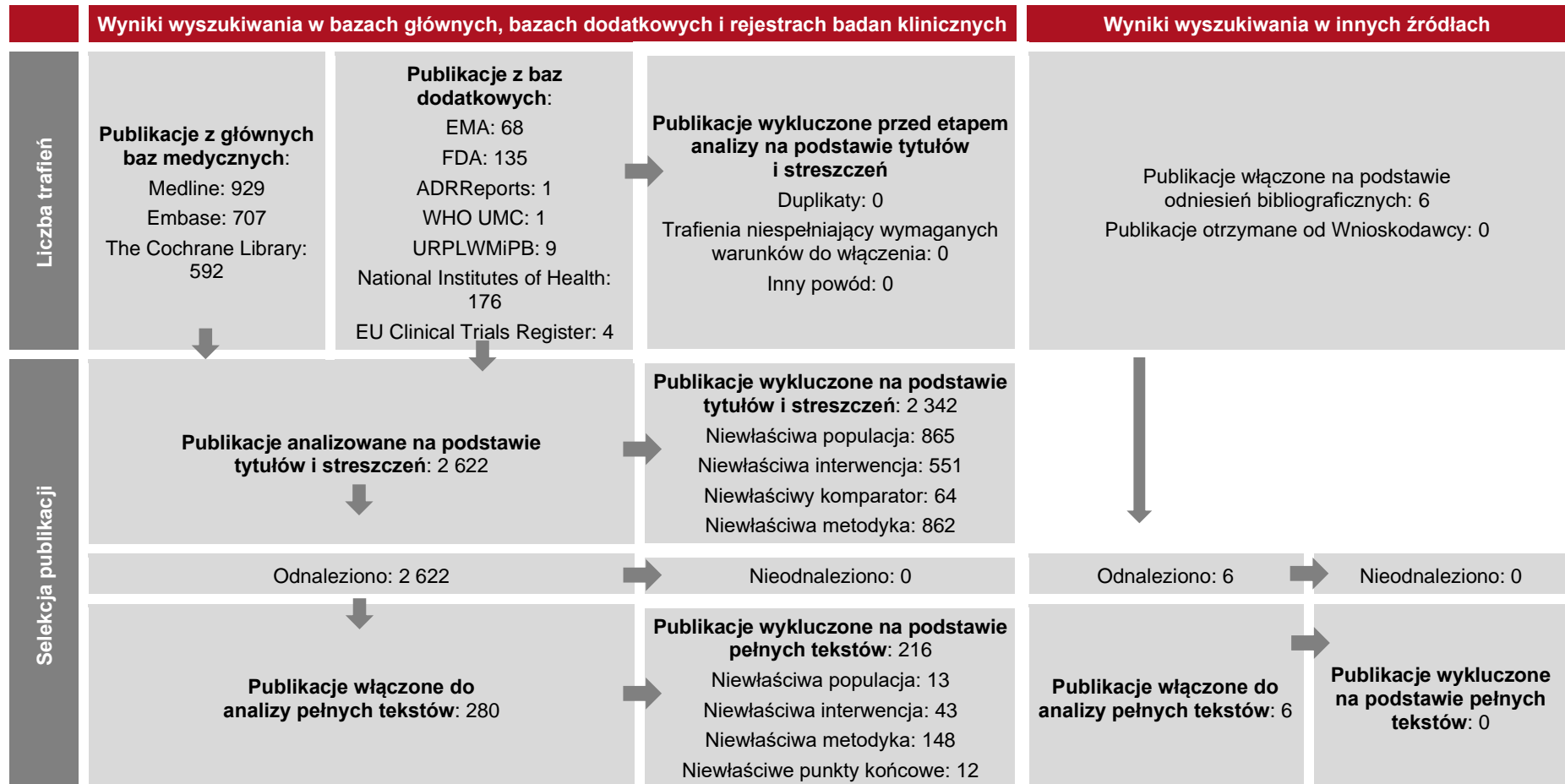
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 70 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁶ (**Rysunek 1**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych

⁶ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 15.2

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



	Wyniki wyszukiwania w bazach głównych, bazach dodatkowych i rejestrach badań klinicznych	Wyniki wyszukiwania w innych źródłach
Badania włączone	<p>Publikacje włączone do analizy: 70*</p> <p>Badania wtórne: 25 publikacji (<i>Al Hennawi 2024, Adawi 2023, Bauersachs 2020, Bauersachs 2021a, Bellettini 2021, Bucci 2024, CADTH 2019, Cappato 2021, Chen 2021a, Coleman 2022, Costa 2021, Debasu 2022, Khan 2020, Lin 2022, Liu 2023, Navarese 2023, Rahmatian 2021, Scott 2020, Shantsila 2021, Sibbing 2024, Willems 2022a, Zhang 2023, Zheng 2023, Zhu 2021 i Zhu 2023</i>);</p> <p>Badania pierwotne: 34 publikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • COMPASS – 19 publikacji (<i>Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2017, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Eikelboom 2022, EMA EPAR 2018, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025, Raport NICE TA607</i>); • VOYAGER PAD – 7 publikacji (<i>Bonaca 2020, Bauersachs 2021, Berkowitz 2022, Hiatt 2020, Krantz 2021, Canonico 2024, Yuan 2024</i>); • COMMANDER HF – 3 publikacje (<i>Greenberg 2019, Mehra 2019, Zannad 2018</i>); • Rejestr XATOA – 5 publikacji (<i>Gouda 2025, Anand 2024, Breitenstein 2024, Fox 2022, Fox 2020⁷</i>); <p>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka: 12 publikacji (<i>ChPL Mibrex®, RMP Mibrex®, FDA 2023, FDA 2019, FDA 2022, FDA 2022a, FDA 2023a, FDA 2023b, FDA 2023c, ADRReports 2024, WHO UMC 2024, EMA EPAR 2018</i>);</p> <p>Dane poufne otrzymane od Wnioskodawcy: 0</p>	

*dokument *EMA EPAR 2018* uwzględniono w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa

⁷ Uwzględniono jedynie w opisie metodyki badania

3.6.1. Opracowania wtórne

Do analizy włączono 25 przeglądów systematycznych: *Al Hennawi 2024, Adawi 2023, Bauersachs 2020, Bauersachs 2021a, Bellettini 2021, Bucci 2024, CADTH 2019, Cappato 2021, Chen 2021a, Coleman 2022, Costa 2021, Debasu 2022, Khan 2020, Lin 2022, Liu 2023, Navarese 2023, Rahmatian 2021, Scott 2020, Shantsila 2021, Sibbing 2024, Willems 2022a, Zhang 2023, Zheng 2023, Zhu 2021 i Zhu 2023*, spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Z uwagi na dużą liczbę odnalezionych przeglądów szczegółowy opis w ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie dla przeglądów, których celem była ocena badanej interwencji (RYW w dawce 2,5 mg bid) we wnioskowanej populacji docelowej i w których wyodrębniono wyniki (wnioski) z przeglądu dla RYW w dawce 2,5 mg bid. Dodatkowo opisano także najnowsze zidentyfikowane przeglądy systematyczne (opublikowane w 2024 roku).

W związku z powyższym, w dalszej części opisu przedstawiono dane jedynie dla następujących spośród zidentyfikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5: *Al Hennawi 2024, Bucci 2024, CADTH 2019, Cappato 2021, Khan 2020, Liu 2023, Navarese 2023, Sibbing 2024 i Willems 2022a*.

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przegląd *CADTH 2019* został zakwalifikowany do kategorii IB, a pozostałe przeglądy do kategorii IA. Na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że włączone przeglądy charakteryzują się bardzo niską (w większości) lub niską jakością (*Liu 2023*).

W związku z faktem, iż w odnalezionych przeglądach przeszukiwanie baz zakończono nie później niż w grudniu 2023 r., należy podkreślić, że mogą one nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji dla wnioskowanej interwencji.

Wnioski wynikające z włączonych przeglądów wskazują, że RYW w niskiej dawce (2,5 mg bid) stosowany z lekami przeciwplatekcyjnymi lub ASA zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru niedokrwiennego u chorych z CAD/PAD. Wyniki włączonych przeglądów wskazują na zwiększone ryzyko poważnych krwawień w przypadku

terapii RYW, ale nie stwierdzono większej liczby przypadków śmiertelnych ani krwotoków śródczaszkowych.

Dane z odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że RYW w niskiej dawce stosowany z ASA wykazuje korzyść kliniczną netto w porównaniu z leczeniem ASA w monoterapii. Wyniki zostały potwierdzone podczas oddzielnej oceny chorych z CAD i chorych z PAD.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 12.13 i 12.14.

3.6.2. Badania pierwotne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączono do analizy:

- randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, badania 3 fazy:
 - COMPASS – badanie z długoterminowym otwartym przedłużeniem (publikacje *Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2017, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Eikelboom 2022, EMA EPAR 2018, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Leong 2025, Würtz 2024*);
 - VOYAGER PAD (publikacje *Bonaca 2020, Bauersachs 2021, Berkowitz 2022, Hiatt 2020, Krantz 2021, Canonico 2024, Yuan 2024*);
 - COMMANDER HF (publikacje *Zanand 2018, Greenberg 2019, Mehra 2019*);
- jednoramienne badanie: rejestr XATOA (publikacja *Fox 2020⁸, Fox 2022, Anand 2024, Breitenstein 2024, Gouda 2025*).

Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące jakości życia chorych z badania COMPASS z *Raportu NICE* [Raport NICE TA607].

Wszystkie zidentyfikowane badania charakteryzowały się bardzo dużą liczbą włączonych chorych (>2 000 chorych w ramieniu).

⁸ Uwzględniono jedynie w opisie metodyki badania

Badanie COMPASS

Badanie COMPASS to randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie III fazy mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu w profilaktyce zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu u dorosłych chorych ze stabilną chorobą wieńcową (CAD) i/lub PAD, obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. W badaniu wzięło udział łącznie 27 395 chorych (78,0% mężczyzn, 22,0% kobiet).

Do badania COMPASS włączono:

- chorych z CAD, u których odnotowano wielonaczyniową CAD i (lub) zawał mięśnia sercowego w wywiadzie. W przypadku chorych w wieku poniżej 65 r.ż. wymagano obecności miażdżycy z zajęciem co najmniej dwóch łożysk naczyniowych lub rewaskularyzacji co najmniej w dwóch częściach układu naczyniowego bądź występowania co najmniej dwóch dodatkowych czynników ryzyka: palenie tytoniu (w przeciągu 1 roku od momentu randomizacji), cukrzyca, niewydolność nerek z pomiarem eGFR <60 ml/min, niewydolność serca, niezatokowy (nielakunarny) udar niedokrwienny przeżyty w ciągu ≥ 1 miesiąca od randomizacji;
- chorych z PAD, którzy uprzednio otrzymali interwencje, takie jak pomostowanie aortalno-wieńcowe, przezskórną śródnaczyniową angioplastykę, lub u których wykonano amputację kończyny lub stopy, w wyniku choroby naczyń tętnicznych lub występowało u nich chromanie przestankowe ze wskaźnikiem ciśnienia kostka-ramię wynoszącym poniżej 0,90 i (lub) istotne zwężenie tętnic obwodowych, bądź którzy przeżyli uprzednio rewaskularyzację tętnicy szyjnej, lub występowało u nich bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej o $\geq 50\%$.

Chorych, u których nie istniała stała potrzeba leczenia inhibitorami pompy protonowej, zrandomizowano do otrzymywania pantoprazolu lub placebo. Następnie wszystkich chorych zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do otrzymywania rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę + ASA 100 mg raz na dobę, rywaroksabanu 5 mg dwa razy na dobę⁹ lub samego ASA

⁹ dawka 5 mg bid jest niezgodna z zarejestrowaną we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy [ChPL Mibrex®] dlatego też w analizie klinicznej nie przedstawiono wyników dla chorych stosujących RYW 5 mg bid

100 mg raz na dobę oraz odpowiadających im placebo (9 152 chorych stosujących RYW 2,5 mg bid + ASA, 9 117 chorych stosujących RYW 5 mg bid + ASA oraz 9 126 chorych stosujących PLC + ASA). Charakterystyka chorych w analizowanych grupach była zbliżona w zakresie profilu demograficznego i klinicznego.

Badanie zostało zakończone wcześniej niż było to planowane, ze względu na zaobserwowanie utrzymującej się różnicy na korzyść badanej interwencji w pierwszorzędownym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności (punkt odcięcia danych: 6 lutego 2017 r.). Długość okresu obserwacji w randomizowanej fazie badania wynosiła 23 miesiące, najdłuższy okres obserwacji wyniósł 47 mies. (punkt odcięcia danych: 6 lutego 2017 r.). Po zakończeniu randomizowanej fazy badania zastosowany był 30-dniowy okres wymywania (ang. *washout period*). W raporcie uwzględniono także dane dla fazy przedłużonej badania COMPASS. Mediana trwania obserwacji dla chorych kontynuujących udział w otwartym przedłużeniu badania wynosiła 347 dni (IQR: 295; 574).

Badanie VOYAGER PAD

W przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu fazy III VOYAGER PAD uczestniczyło 6 564 chorych po niedawno przebyłym udanym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej (chirurgicznym lub śródnaczyniowym, w tym zabiegi hybrydowe) z powodu objawowej PAD. Celem badania było wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu w skojarzeniu z ASA w zapobieganiu zawałowi mięśnia sercowego, udarowi niedokrwiennemu, zgonowi z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostremu niedokrwieniu kończyn lub dużej amputacji z przyczyn naczyniowych u chorych po niedawno przebyłym udanym zabiegu rewaskularyzacji kończyn dolnych z powodu objawowej PAD.

Chorzy w wieku >50 r.ż. z udokumentowaną umiarkowaną do ciężkiej objawową miażdżycową PAD kończyny dolnej, zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup otrzymujących: rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę lub placebo w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę. W badaniu wzięło udział 3 286 chorych w grupie RYW 2,5 mg bid + ASA oraz 3 278 chorych w grupie PLC + ASA.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 28 miesięcy (IQR: 22; 34). Zgodnie z protokołem badania leczenie można było rozpocząć możliwie jak najszybciej, ale nie później niż 10 dni od udanego zabiegu rewaskularyzacji i po osiągnięciu hemostazy. Mediana czasu

od wskaźnikowego zabiegu rewaskularyzacji do rozpoczęcia leczenia wynosiła 5 dni w populacji ogólnej.

Badanie *COMMANDER HF*

Do randomizowanego badania fazy III *COMMANDER HF* włączono 5 022 dorosłych chorych z objawową niewydolnością serca i istotną chorobą wieńcową, po hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Chorych zrandomizowano do jednej z dwóch grup otrzymujących rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę (N=2 507) lub pasujące do niego placebo (N=2 515). Chorzy w obu grupach badanych stosowali także standardową opiekę związaną z niewydolnością serca i chorobą wieńcową, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego oraz ASA w maksymalnej dawce 100 mg (lub inny lek przeciw płytkowy).

U chorych włączonych do badania musiała występować objawowa HF od co najmniej 3 miesięcy i frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) wynosząca $\leq 40\%$ w ciągu roku poprzedzającego włączenie do badania. Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 21,1 miesięcy (IQR: 12,9; 32,8).

Rejestr *XATOA*

Jednym z ograniczeń randomizowanych badań klinicznych może być potencjalny brak możliwości odniesienia ich wyników względem chorych w codziennej praktyce klinicznej. Dlatego też w raporcie przedstawiono wyniki prospektywnego rejestru *XATOA*, mającego na celu zbadanie wyników leczenia RYW w dawce 2,5 mg bid stosowanego w skojarzeniu z ASA¹⁰ w warunkach poza badaniem klinicznym, w populacji chorych na przewlekłą chorobę wieńcową, chorobę naczyń obwodowych lub oba te schorzenia.

Większość chorych (88,2%) nie otrzymywała w czasie badania dodatkowych leków przeciw płytkowych, a 9,3% chorych otrzymywało podwójną terapię przeciw płytkową (DAPT). Średnia (SD) okresu obserwacji w badaniu wyniosła 15 mies., a 79,1% (N = 4 374) chorych było obserwowanych przez okres dłuższy niż 12 mies.

¹⁰ RYW w dawce 2,5 mg bid zastosowano u 5 523 (99,8%) chorych

Porównawcza analiza danych z rejestru XATOA i badania COMPASS

W publikacji *Fox 2022*, włączonej do niniejszej analizy, porównano wyniki z badania XATOA pochodzące z praktyki klinicznej z wynikami randomizowanego badania COMPASS. Charakterystyka chorych z CAD i/lub PAD w rejestrze XATOA jest podobna do charakterystyki odpowiednich chorych włączonych do randomizowanego badania COMPASS. W rejestrze XATOA u 72,7% chorych występował CAD, u 58,9% PAD, a u 31,6% zarówno CAD, jak i PAD, podczas gdy w badaniu COMPASS u 90,6% chorych wykazano obecność CAD, 27,3% PAD, a u 18,0% zarówno CAD, jak i PAD. W porównaniu z badaniem COMPASS, chorzy zarejestrowani w rejestrze XATOA mieli wyższą częstość występowania nadciśnienia (80,5% w porównaniu z 75,5%) i wcześniejszego udaru (7,7% w porównaniu z 3,8%), ale rzadziej cierpieli na wcześniejsze zawały mięśnia sercowego (36,5% w porównaniu z 61,8%).

Zasadniczo, wysoki odsetek chorych w badaniu XATOA i COMPASS otrzymywał terapie profilaktyki wtórnej na początku badania, chociaż nie był to tak wysoki odsetek w badaniu XATOA, jak w COMPASS. Aby uwzględnić różne okresy obserwacji w badaniach XATOA (15 miesięcy) i COMPASS (23 miesiące), w raporcie przedstawiono wskazane przez autorów badania wskaźniki częstości występowania zdarzeń klinicznych na 100 pacjento-lat. Rozpoczęcie DPI u chorych uwzględnionych w rejestrze XATOA zawsze opierało się na decyzji klinicznej lekarza prowadzącego.

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę włączonych badań pierwotnych. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 12.15.

Tabela 2.
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
COMPASS	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, fazy 3, z otwartym przedłużeniem; Klasyfikacja AOTMiT: <u>Faza randomizowana:</u> IIA; <u>Otwarte przedłużenie badania:</u> IID Podejście do testowanej hipotezy: faza	<u>Faza randomizowana:</u> Jadad: 5/5 RoB 2: niskie ryzyko <u>Otwarte przedłużenie badania:</u> Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno)	<u>Faza randomizowana:</u> długość obserwacji wyniosła średnio 23 miesiące, najdłuższy okres obserwacji wyniósł 47 mies. (punkt odcięcia danych: 6 lutego 2017 r.) ¹¹ . Po zakończeniu randomizowanej fazy badania zastosowany był 30-dniowy okres	Chorzy ze stabilną miażdżycową chorobą naczyń wieńcowych (CAD) i/lub PAD	<u>Faza randomizowana:</u> Grupa badana: RYW 2,5 mg bid + ASA N= 9 152 RYW 5 mg bid + ASA N=9 117 Grupa kontrolna: PLC + ASA N= 9 126 <u>Otwarte przedłużenie badania:</u> RYW 2,5 mg bid + ASA ¹² N= 12 964	<u>Faza randomizowana:</u> <ul style="list-style-type: none"> RYW 2,5 mg bid + ASA 100 mg raz dziennie; RYW 5 mg bid + PLC dopasowane do ASA raz dziennie; <u>Otwarte przedłużenie badania:</u> RYW 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA 75-100 mg raz dziennie. Jeśli chory przerwał leczenie, przerywany był jego udział w badaniu.	<u>Faza randomizowana:</u> <ul style="list-style-type: none"> ASA 100 mg raz dziennie + PLC dopasowane do RYW bid;

¹¹ Podczas pierwszej formalnej analizy częściowej skuteczności (50% planowanych zdarzeń) niezależna rada monitorująca dane i bezpieczeństwo zaleciła wcześniejsze zakończenie badania (w dniu 6 lutego 2017 r.), w związku z zaobserwowaniem utrzymującej się różnicy na korzyść interwencji eksperymentalnej w pierwotnym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności ($z = -4,592$).

¹² Na podstawie publikacji *Eikelboom 2022*; charakterystyka wyjściowa w momencie włączenia do badania COMPASS chorych leczonych skojarzeniem rywaroksabanu i ASA podczas długoterminowego, otwartego badania kontynuacyjnego

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	randomizowana: <i>superiority</i>		wymywania (ang. <i>washout period</i>); Otwarte przedłużenie badania: średnia (SD): 427,6 (205,2) dni, mediana (IQR): 347 (295; 574) dni			<p><u>Leczenie wspomagające:</u> W przypadku konieczności stosowania leczenia przeciwzakrzepowego/ lub podwójnej terapii przeciwplatekowej z powodu OZW lub konieczności PCI ze stentowaniem można stosować standardową terapię przeciwplatekową, obejmującą nasycające dawki ASA i klopidogrelu (lub prasugrelu lub tykagreloru), można stosować zgodnie ze standardową praktyką.</p> <p>Postępowanie w przypadku wystąpienia dużego krwawienia: w większości przypadków tymczasowe odstawienie RYW będzie wystarczające do opanowania krwawienia (okres półtrwania leku wynosi tylko 5–13 godzin). W razie potrzeby należy zastosować środki miejscowe w celu opanowania krwawienia.</p>	
VOYAGER PAD	RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, fazy 3, kontrolowane placebo; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5; RoB 2:niskie ryzyko	Mediana (rozstęp międzykwartylowy [IQR]) czasu obserwacji wyniosła 28 (22; 34) mies. (data cenzurowania danych pierwotnych: 08.09.2019 r.);	Chorzy z objawową miażdżycową chorobą tętnic obwodowych (PAD) kończyn dolnych (umiarkowana do ciężkiej), którzy przeszli skuteczną rewaskularyzację	Grupa badana: RYW 2,5 mg bid + ASA N= 3 286 Grupa kontrolna PLC + ASA N= 3 278	<p><u>RYW 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA 100 mg raz dziennie doustnie.</u></p> <p>Leczenie wspomagające: w obu grupach jednoczesne leczenie KLO po zabiegu było dozwolone przez planowany maksymalny okres 30 dni po kwalifikującym zabiegu rewaskularyzacji.</p> <p>U chorych, którzy wymagają stosowania KLO w czasie badania, po kwalifikującym zabiegu rewaskularyzacji (np. wskazanie do PCI ze stentowaniem lub bez stentowania), dozwolone jest stosowanie KLO lub DAPT.</p>	<p><u>PLC bid dopasowane do RYW w skojarzeniu z ASA 100 mg raz dziennie doustnie.</u></p>

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						W przypadku chorych narażonych na ryzyko wystąpienia wrzodzącego zapalenia żołądkowo-jelitowego lub krwawienia, lub u których w czasie badania wystąpią objawy tych powikłań, badacz może zalecić odpowiednie leczenie profilaktyczne chroniące żołądek.	
COMMANDER HF	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, fazy 3, kontrolowane placebo; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5 RoB 2: niskie ryzyko	Mediana (rozstęp międzykwartyłowy [IQR]) czasu obserwacji wyniosła 21,1 (12,9; 32,8) mies. (punkt odcięcia danych: 5 marca 2018 r. lub data ostatniego kontaktu)	Dorośli chorzy z niewydolnością serca, frakcją wyrzutową lewej komory wynoszącą ≤40%, chorobą wieńcową, u których nie występowało migotanie przedsionków i wysokie ryzyko krwawienia	Grupa badana: RYW 2,5 mg bid + BSC N= 2 507 Grupa kontrolna: PLC + BSC N= 2 515	RYW 2,5 mg bid, przyjmowany doustnie	PLC dwa razy dziennie
						Leczenie wspomagające: Wszyscy chorzy otrzymywali standardową opiekę związaną z niewydolnością serca i chorobą wieńcową, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego. Standardowe leczenie obejmuje stosowanie: leków moczopędnych, inhibitorów RAS/leków rozszerzających naczynia (tj. inhibitory ACE, ARB lub hydralazyna/azotany), beta blokerów, antagonistów aldosteronu, jeśli jest to wskazane, oraz ASA w maksymalnej dawce 100 mg (lub innego leku przeciwplatekowego). Jeśli jest to wskazane, dozwolona jest podwójna terapia przeciwplatekowa.	
Rejestr XATOA	Badanie prospektywne, jednoramienne	Skala NICE: 7/8 (nie przedstawiono wyników)	Średnia (SD): 15 (6) mies.	Dorośli chorzy z rozpoznaną przewlekłą CAD, PAD	Grupa badana: RYW 2,5 mg bid + ASA ¹³ N= 5 532	RYW przyjmowany doustnie 2,5 mg bid (5 523 [99,8%] chorych) lub RYW 2,5 mg raz dziennie (9 [0,2%])	n/d

¹³ lub RYW 2,5 mg raz dziennie

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Klasyfikacja AOTMiT: n/o (badanie jednoramienne obserwacyjne); Podejście do testowanej hipotezy: n/d	w podziale na podgrupy)		lub oboma tymi schorzeniami.		chorych) w skojarzeniu z ASA.	
						Leczenie wspomagające: chorzy mogli stosować podwójną terapię przeciwplatek (stosowało ją 9,3% chorych).	

Źródło: opracowanie własne

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 12.15. Informację na temat sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

W badaniach klinicznych dot. wskazań rozpatrywanych w ramach niniejszej analizy istotną rolę pełnią punkty końcowe złożone. Najczęściej obejmują one jednocześnie terminalne punkty końcowe, tj. zgon z jakiegokolwiek przyczyny czy zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz nieterminalne punkty końcowe, tj. wystąpienie zawału mięśnia sercowego, udaru czy hospitalizacji. Złożone punkty końcowe mają na celu zwiększenie możliwości wykrycia znaczących korzyści ze stosowania nowego leczenia. Przykładowym złożonym punktem końcowym stosowanym w badaniach klinicznych dot. chorób sercowo-naczyniowych jest poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE) [Gomez 2014].

Wytyczne kliniczne wskazują, iż w przypadku terapii RYW w dawce 2,5 mg bid, z uwagi na podwyższone ryzyko wystąpienia krwawień, zawsze należy wziąć pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka stosowania tej interwencji. Również w odnalezionych rekomendacjach finansowych dla RYW w dawce 2,5 mg, ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia, zwrócono uwagę na konieczność rozważenia stosunku korzyści do ryzyka dla tej terapii [Analiza Problemu Decyzyjnego Mibrex®].

W związku z powyższym zasadnym jest uwzględnienie w ramach analizy klinicznej danych dotyczących oceny korzyści klinicznej netto i/lub oceny stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji, aby umożliwić weryfikację czy korzyści z proponowanej technologii nie zostaną zniwelowane przez działania uboczne pod postacią krwawień.

Jednym z punktów końcowych istotnych w kontekście badań klinicznych dot. chorób sercowo-naczyniowych jest zgon. Może być on analizowany jako punkt końcowy w ramach oceny skuteczności lub bezpieczeństwa [Hicks 2018]. W badaniach klinicznych dot. chorób sercowo-naczyniowych istotnym punktem końcowym jest także zawał mięśnia sercowego (MI) [Hicks 2018].

Biorąc pod uwagę powyższe informacje uznano, iż w ramach *Analizy klinicznej* dla rywaroksabanu w dawce 2,5 mg stosowanego w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- punkty końcowe związane ze zgonem (np. zgony z dowolnej przyczyny i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe);
- pojedyncze punkty końcowe związane ze skutecznością leczenia (w tym pojedyncze komponenty punktów złożonych), np. rozpoznanie dodatkowych schorzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym (w tym m.in. niewydolności serca, żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zawału mięśnia sercowego, migotania przedsionków, udaru mózgu, udaru niedokrwiennego, udaru krwotocznego), hospitalizacja/ ponowna hospitalizacja (np. niezależnie od przyczyny lub z przyczyn sercowo-naczyniowych lub innych), punkty końcowe związane z kończynami, w tym: np. ostre niedokrwienie kończyn, poważna amputacja;
- złożone punkty końcowe zawierające ww. pojedyncze punkty końcowe (np. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar);
- jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- profil bezpieczeństwa (np. zgony z powodu działań niepożądanych, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z krwawieniem);
- ocena korzyści klinicznej netto i/lub ocena stosunku korzyści do zagrożeń.

W badaniach włączonych do analizy zgony analizowane były jako część złożonego punktu końcowego odnoszącego się do skuteczności oraz jako zgony ogółem w ramach analizy bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają klinicznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Z uwagi na dużą liczbę analizowanych punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy, definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy przedstawiono w Tabeli w Załączniku 12.1.

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej odnalezione na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ChPL produktu leczniczego Mibrex®;
- RMP Mibrex®;
- FDA 2023 oraz komunikaty [FDA 2019, FDA 2022, FDA 2022a, FDA 2023a, FDA 2023b, FDA 2023c]
- dane ze strony internetowej ADRReports;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

Należy wziąć pod uwagę fakt, iż w przypadku części dokumentów przedstawione informacje dotyczą RYW ogółem (nie tylko RYW w dawce 2,5 mg bid, ale również większych dawek).

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2018 roku [EMA EPAR 2018].

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 3 zakończone, nieopublikowane badania kliniczne dla wnioskowanej interwencji w analizowanej populacji docelowej.

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w analizie, dodatkowe zasady ekstrakcji danych z poszczególnych włączonych do analizy badań klinicznych.

Tabela 3.
Dodatkowe zasady ekstrakcji danych z badań klinicznych włączonych do analizy

Badanie	Zasady ekstrakcji
COMPASS	<ul style="list-style-type: none"> z badania COMPASS uwzględniono wyniki tylko dla zdarzeń orzeczonych (ang. <i>adjudicated</i>); nie uwzględniono zdarzeń raportowanych; w przypadku oceny bezpieczeństwa analizowano liczbę chorych u których wystąpiły zdarzenia (nie przedstawiono liczby zdarzeń); z przedłużenia badania COMPASS (publikacja <i>Eikelboom 2022</i>) nie uwzględniono wyników zaprezentowanych w publikacji <i>Eikelboom 2022</i> dla kohorty chorych, którzy w randomizowanej fazie badania stosowali RYW w skojarzeniu z ASA; w badania COMPASS nie uwzględniono punktów końcowych dot. korzyści klinicznej netto innych niż wcześniej określone w protokole badania; z badania COMPASS (publikacja <i>Branch 2023</i>) nie uwzględniono wyników dot. korzyści klinicznej netto związanej z pierwszymi i kolejnymi zdarzeniami (uwzględniono wyłącznie korzyść kliniczną związaną z pierwszymi zdarzeniami); z badania COMPASS (publikacja <i>Branch 2023</i>) dla powtarzających się zdarzeń ekstrahowano wyłącznie wyniki dla porównania między grupami otrzymane z użyciem modelu Andersena-Gilla (nie ekstrahowano wyników porównań wykonanych z użyciem modelu proporcjonalnych średnich Lina-Wei, modelu całkowitego czasu Prentice'a-Williamsa-Petersona, modelu marginalnego Wei-Lin-Amato i modelu marginalnego Wei-Lin-Weissfeld); z badania COMPASS (publikacja <i>Branch 2023</i>) nie uwzględniono wykresu przedstawiającego analizę pierwszych i kolejnych MACE (ryc. 1); uwzględniono tylko dane przedstawione w tabelach; z badania COMPASS (publikacja <i>Eikelboom 2019</i>) nie ekstrahowano danych z ryc. przedstawiającej zmianę w czasie w bezwzględnej różnicy ryzyka dla ciężkiego krwawienia i poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ryc. przedstawiającej wskaźniki częstości różnych kategorii poważnych krwawień oraz ilustracji centralnej przedstawiającej wykres z częstością występowania poważnych krwawień wg lokalizacji (ekstrahowano wyłącznie dane przedstawione w tabelach); z badania COMPASS (publikacja <i>Eikelboom 2021</i>) nie ekstrahowano ilustracji centralnej, przedstawiającej korzyści ze stosowanie RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA (dane zostały przedstawione na podstawie tabeli 3. z publikacji); z badania COMPASS (publikacja <i>Gaba 2022</i>) nie ekstrahowano eTabeli 2, zawierającej szczegółową analizę potwierdzonych i niepotwierdzonych punktów końcowych; z badania COMPASS (publikacja <i>Gaba 2022</i>) nie ekstrahowano eTabeli 1, zawierającej szczegółową analizę redukcji zdarzeń niedokrwiennych z podziałem na regiony geograficzne; z badania COMPASS (publikacja <i>Sharma 2019</i>) ekstrahowano wyłącznie dane dot. udaru niedokrwienego oraz zgonu w czasie 30 dni od udaru (nie uwzględniono danych dot. udarów, które były uwzględnione w innych włączonych w przeglądzie publikacjach oraz innych typów udarów [tj. wtórnej transformacji krwotocznej, niepewnego udaru, udaru śródmózgowego/ śródmiaższowego/śródkomorowego, udaru podpajęczynówkowego] oraz danych dot. zmodyfikowanej skali Rankina); z badania COMPASS (publikacja <i>Gaba 2022</i>) uwzględniono wykres z prawdopodobieństwem wystąpienia pierwszego zdarzenia dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, tj. na przestrzeni 4 lat (w publikacji <i>Eikelboom 2017</i> na wykresie uwzględniono dane na przestrzeni 3 lat); z badania COMPASS (publikacja <i>Vanassche 2020</i>) wszystkie analizowane z publikacji dane zamieszczono w załączniku do analizy; z badania COMPASS (publikacja <i>Connolly 2018</i>) nie uwzględniono szczegółowych przyczyn zgonu raportowanych w załączniku A do publikacji;

Badanie	Zasady ekstrakcji
	<ul style="list-style-type: none"> z badania COMPASS (publikacja <i>Anand 2018</i>) nie uwzględniono wyników dot. podgrupy chorych na bezobjawową PAD kończyn dolnych, ponieważ wskazanie dla wnioskowanej interwencji nie obejmuje tej populacji¹⁴; z badania COMPASS (publikacja <i>Leong 2025</i>) nie przedstawiono p-wartości dla różnic pomiędzy podgrupami chorych wątych i pozostałych;
VOYAGER PAD	<ul style="list-style-type: none"> z badania VOYAGER PAD nie uwzględniono wyników oceny bezpieczeństwa przedstawionych łącznie dla grupy badanej i kontrolnej; z badania VOYAGER PAD nie uwzględniono wyników przedstawionych jako liczba zdarzeń (uwzględniono jedynie częstość występowania zdarzeń); z badania VOYAGER PAD nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia które wystąpiły z zerową częstością w którejkolwiek grupie; dane dotyczące wyników modelu (w tym MCDA) z publikacji <i>Yuan 2024</i> nie zostały przedstawione w analizie; z publikacji <i>Canonico 2024</i> nie przedstawiono p-wartości dla różnic pomiędzy podgrupami chorych wątych i pozostałych;
Rejestr XATOA	<ul style="list-style-type: none"> w publikacji <i>Fox 2022</i> przedstawiono wyniki z badania XATOA pochodzące z praktyki klinicznej w porównaniu z wynikami randomizowanego badania COMPASS. W części głównej raportu przedstawiono wyłącznie wyniki pochodzące z badania XATOA, natomiast porównanie wskaźników występowania zdarzeń klinicznych w badaniu XATOA i w odpowiedniej grupie z badania COMPASS przedstawiono w załączniku 12.7.; z badania XATOA (publikacja <i>Anand 2024</i>) przedstawiono wyłącznie podgrupy określone jako podgrupy wysokiego ryzyka (nie przedstawiono podgrup raportowanych w dodatkowej tabeli 3. w załączniku do publikacji, niezdefiniowanych przez autorów jako podgrupy wysokiego ryzyka, ponieważ zgodnie z <i>ChPL Mibrex®</i> wskazanie do stosowania tego produktu leczniczego w dawce 2,5 mg bid w rozpatrywanej populacji docelowej jest ograniczone do chorych, u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych).

Źródło: opracowanie własne

¹⁴ Wskazanie wnioskowane dla RYW w dawce 2,5 mg bid obejmuje objawową chorobę tętnic obwodowych

3.8. Ocena jakości informacji

Skuteczność i bezpieczeństwo RYW oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanych badań randomizowanych. Ryzyko błędu systematycznego badań włączonych oceniono wg narzędzia RoB 2.0.

Ogólna ocena RoB we wszystkich analizowanych badaniach randomizowanych wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego.

Podsumowanie przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółową ocenę przedstawiono w Załączniku 12.12

Tabela 4.
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań COMPASS, VOYAGER PAD, COMMANDER HF wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)

Rodzaj błędu	Ocena RoB		
	COMPASS	COMMANDER HF	VOYAGER PAD
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

Źródło: opracowanie własne

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 365. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)¹⁵ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

¹⁵ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych, gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu COMPASS parametr OR wyniósł 1,09 (95% CI: 0,98; 1,22), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 109% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest nieistotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,01 (95% CI: -0,001; 0,01), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 1% wyższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest nieistotna statystycznie.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

W Załączniku 12.2 zaprezentowano najważniejsze założenia *Planu analizy statystycznej* w badaniach włączonych do analizy.

3.10. Ocena homogeniczności badań pierwotnych

Do analizy włączono 2 randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne w których przedstawiono wyniki dla chorych z populacji PAD – badanie *COMPASS* (jedna z podgrup uczestniczących w badaniu) i badanie *VOYAGER PAD*.

Badanie *COMPASS* oceniało korzyści ze stosowania rywaroksabanu w skojarzeniu z ASA w podgrupie chorych z PAD z przezskórną rewaskularyzacją tętnicy biodrowej lub pod pachwinowej. W podgrupie chorych z PAD w badaniu *COMPASS* około dwie trzecie chorych z PAD miało współistniejącą CAD, podczas gdy w badaniu *VOYAGER PAD* ogólnie

mniej niż jedna trzecia miała CAD w wywiadzie. Badanie *VOYAGER PAD* obejmowało populację z rewaskularyzacją obwodową dystalnie od tętnicy biodrowej.

Z uwagi na znaczące różnice między tymi badaniami w zakresie danych demograficznych chorych w nich uczestniczących, definicji ocenianych punktów końcowych czy odmiennych, stosowanych w tych badaniach terapii towarzyszących, odstąpiono od samodzielnego przeprowadzania meta-analizy wyników uzyskanych w tych badaniach.

W Załączniku 12.8 przedstawiono jednak dane z publikacji *Anand 2022*, w której zaprezentowano wyniki metaanalizy przeprowadzonej z efektami losowymi (ang. *random-effects*) na podstawie badań *COMPASS* i *VOYAGER*. Łącznie podgrupy chorych z badań *VOYAGER PAD* i *COMPASS PAD* dostarczają istotnych dowodów na korzyści kliniczne wynikające ze stosowania skojarzenia rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy dziennie i ASA 100 mg dziennie w szerokim spektrum klinicznym chorych z PAD.

Wyniki z publikacji *Anand 2022* wskazują, że wśród chorych na PAD, niskie dawki RYW w skojarzeniu z ASA są skuteczniejsze niż ASA w monoterapii w redukcji wyników związanych z CV i zdarzeniami kończynowymi, w tym ostrego niedokrwienia kończyn i poważnej amputacji naczyniowej. Nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania krwawień o ciężkim stopniu nasilenia. Spójność wyników badań *COMPASS* i *VOYAGER* jednoznacznie wskazuje na korzyść z zastosowania terapii RYW w dawce 2,5 mg bid u chorych z PAD. Spójność efektów leczenia obserwowano w szerokiej populacji chorych z PAD. Efekty te występowały niezależnie od obecności CAD w wywiadzie, ciężkości PAD lub jednoczesnego stosowania kłopidogrelu [Anand 2022].

Pomimo, że dla terapii RYW odnotowano znaczny wzrost poważnych krwawień wg kryteriów ISTH, częstość występowania krwawień prowadzących do zgonu lub do narządów krytycznych jest niska. Dane te dostarczają solidnych szacunków korzyści netto, które klinicyści mogą wykorzystać do podejmowania przyszłych decyzji klinicznych w leczeniu chorych z PAD [Anand 2022].

4. Ocena skuteczności

4.1. Badanie COMPASS

Skuteczność rywaroksabanu w dawce 2,5 mg bid stosowanego w skojarzeniu z ASA w porównaniu do placebo (PLC) dopasowanego do RYW stosowanego w skojarzeniu z ASA w populacji chorych na chorobę wieńcową, chorobę naczyń obwodowych lub oba te schorzenia przedstawiono na podstawie badania COMPASS oraz otwartego przedłużenia tego badania.

Celem badania COMPASS była ocena czy RYW w skojarzeniu z ASA lub podawany samodzielnie jest skuteczniejszy niż ASA w monoterapii w zapobieganiu nawracającym zdarzeniom sercowo-naczyniowym, przy akceptowalnym bezpieczeństwie, u chorych ze stabilną miażdżycową chorobą naczyń [Eikelboom 2017].

W randomizowanej części badania COMPASS analizowano skuteczność RYW stosowanego w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA oraz 5 mg bid w skojarzeniu z PLC dopasowanym do ASA. Warto jednak zaznaczyć, że dawka 5 mg bid jest niezgodna z zarejestrowaną [ChPL Mibrex®] we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy, dlatego przedstawiono wyniki wyłącznie dla dawki RYW 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA oraz grupy kontrolnej, stosującej PLC+ASA.

W publikacjach *Eikelboom 2017, Anand 2018, Anand 2018a, Branch 2023, Connolly 2018, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sharma 2019, Sen 2021, Würtz 2024* przedstawiono dane z randomizowanej fazy badania dla punktu odcięcia 06.02.2017 r. Badanie zostało zakończone wcześniej niż było to planowane. Podczas pierwszej formalnej analizy śródkresowej przeprowadzonej na okoliczność wystąpienia 50% planowanych zdarzeń, niezależna rada monitorująca dane i bezpieczeństwo zaleciła wcześniejsze zakończenie badania z uwagi na występującą istotną, utrzymującą się różnicę na korzyść RYW+ASA w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego dot. skuteczności. Średni okres obserwacji wynosił 23 mies., natomiast najdłuższy okres obserwacji – 47 mies. Podczas ostatniej wizyty leczenie zostało całkowicie przerwane odpowiednio przez 16,5% i 15,7% chorych w grupie RYW+ASA i PLC+ASA.

W ramach badania COMPASS przedstawiono dodatkowo analizy dla podgrupy chorych na CAD, PAD (w tym PAD kończyn dolnych i chorobę tętnicy szyjnej), PAD kończyn dolnych, objawowe PAD kończyn dolnych.

Ponadto, w analizie uwzględniono także wyniki dla podgrup chorych wyróżnionych wg ryzyka zdarzeń miażdżycowo zakrzepowych wg skali CHADS-P₂A₂RC¹⁶, CHA₂DS₂-VAsc¹⁷ oraz CHADS₂¹⁸.

Dodatkowo w analizie przedstawiono dane z publikacji *Leong 2025*, w której oceniano w ramach analizy *post-hoc* bezpieczeństwo i skuteczność niskiej dawki RYW w skojarzeniu z ASA u wątłych chorych (ang. *frail*) w porównaniu z pozostałymi chorymi z przewlekłą miażdżycową chorobą naczyń w badaniu COMPASS. Chorzy wątli¹⁹ są narażeni na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i krwawień.

Po zakończeniu randomizowanej części badania, chorzy przechodzili przez okres wymywania (ang. *washout period*), by następnie zacząć stosować RYW 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA 75-100 mg raz dziennie w ramach fazy długoterminowej.

Skuteczność RYW w badaniu COMPASS oceniono względem następujących punktów końcowych związanych z pierwszymi i kolejnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zgonami i hospitalizacją – punkty złożone oraz pojedyncze komponenty punktów złożonych:

¹⁶ Zgodnie z oceną ryzyka klinicznego w skali CHADS-P₂A₂RC punkty przypisuje się w następujący sposób: 1 punkt dla zastoinowej niewydolności serca, nadciśnienia, wieku 65–74 r.ż., cukrzycy, aktywnego palenia tytoniu, choroby nerek i wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca; 2 punkty wiekowi ≥75 r.ż. i PAD. Na podstawie wyników badań walidacyjnych chorych podzielono na 2 podgrupy – niskiego/umiarkowanego ryzyka (wynik 0–3 punkty) i wysokiego ryzyka (wynik ≥4 punkty), w których wynik ≥4 był związany ze szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia MACE i zgonu z dowolnej przyczyny.

¹⁷ Na wynik w ramach skali CHA₂DS₂-VAsc składają się: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 r.ż., (podwojony), cukrzyca, udar mózgu/przemijający atak niedokrwienny/choroba zakrzepowo-zatorowa (podwojone), choroba naczyniowa (przebyty MI, CAD lub blaszka miażdżycowa aorty), wiek 65–75 r.ż., i kategoria płci – płeć żeńska.

¹⁸ Na wynik w ramach skali CHADS₂ składają się: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 r.ż., cukrzyca, udar mózgu/przemijający atak niedokrwienny (podwojony).

¹⁹ Wątlność oceniano poprzez skonstruowanie kumulatywnego indeksu deficytu obejmującego 37 zmiennych, w tym choroby, oznaki i objawy. Indeks wątlności dla każdego chorego obliczano jako stosunek obecnych deficytów do całkowitej liczby rozważanych deficytów, przy czym wartości >0,2 uznawano za wątlność. Ogółem u 3 515 (12,8%) chorych z badanej populacji stwierdzono wątlność.

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), udar lub zawał mięśnia sercowego (MI) – pierwszorzędowy złożony punkt końcowy;
- udar niedokrwienny, MI, ostre niedokrwienie kończyn (ALI) lub zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca – drugorzędowy złożony punkt końcowy;
- udar niedokrwienny, MI, ALI lub zgon z przyczyn CV – drugorzędowy złożony punkt końcowy;
- punkty końcowe związane ze zdarzeniami CV, tj. udar, udar niedokrwienny lub nieznanego typu, udar krwotoczny, MI, niewydolność serca (HF), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), ALI;
- punkty końcowe związane ze zgonem, tj.: zgon z dowolnej przyczyny (drugorzędowy punkt końcowy), zgon z przyczyn CV, zgon niezwiązany z przyczynami CV oraz zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca;
- punkty końcowe związane z kończynami tj. przewlekłe niedokrwienie kończyn, MALE, amputacje naczyniowe, poważne amputacje;
- hospitalizacja (w tym z przyczyn CV lub niezwiązana z przyczynami CV).

Wyniki skuteczności z badania *COMPASS* przedstawiono w poniższym podrozdziale. Dodatkowe wyniki z badania *COMPASS* zaprezentowano w Załączniku 12.3.

4.1.1. Złożone punkty końcowe

Pierwszorzędowy punkt końcowy dot. skuteczności leczenia, złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), udaru lub zawału mięśnia sercowego (MI) wystąpił dla średniego czasu obserwacji równego 23 mies. u statystycznie istotnie mniejszego odsetka chorych stosujących RYW+ASA niż PLC+ASA (odpowiednio 4,1% vs 5,4%).

Współczynnik ryzyka dla pierwszorzędowego punktu końcowego był istotnie mniejszy o 24% (wartość $p < 0,001$) w grupie rywaroksabanu (2,5 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z ASA niż w grupie z samym ASA. Wyniki były podobne w analizie wykonanej dla chorych, którzy nie przerwali leczenia²⁰ (analiza dla chorych stosujących leczenie).

²⁰ W analizie cenzurowano chorych w momencie trwałego przerwania stosowania interwencji badanej

Podobna tendencja została zaobserwowana w przypadku drugorzędowych punktów końcowych złożonych z: (1) udaru niedokrwiennej, MI, ostrego niedokrwienia kończyn lub zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca oraz (2) udaru niedokrwiennej, MI, ostrego niedokrwienia kończyn (ALI) lub zgonu z przyczyn CV.

W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego w podgrupach nie zaobserwowano wyników odbiegających od danych dla populacji ogólnej.

Szczegółowe informacje dot. punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn CV, udaru lub MI analizowanego w podgrupach przedstawiono w załączniku 12.3.1.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabelach i na rysunkach poniżej.

Tabela 6.
Punkty końcowe złożone w ogólnej populacji – randomizowana część badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA [#]				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS ^{&&}
			n zdarzeń &	n (%)	N	Wskaźnik /100 PY (95% CI) [#]	n zdarzeń &	n (%)	N	Wskaźnik /100 PY (95% CI) [#]		
Punkty końcowe złożone												
COMPASS (Eikelboom 2017, Eikelboom 2022, Branch 2023)	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), udar lub zawał mięśnia sercowego (MI)* – pierwszorzędowy punkt końcowy	23 (47)	432	379 (4,1)	9 152	2,2 [@] / 2,5 ^{@@@}	574	496 (5,4)	9 126	2,9 [@] / 3,3 ^{@@@}	0,76 (0,66; 0,86)/ 0,75 (0,66; 0,85) ^{&&&}	TAK; p<0,0001/ p<0,0001 &&&
		1,9 ^{***}	b/d	b/d	4 399 ^{##}	2,27 (2,12; 2,42)	b/d	b/d	4 273 ^{##}	2,98 (2,81; 3,16)	b/d	b/d
	Udar niedokrwienny, MI, ostre niedokrwienie kończyn (ALI) lub zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca** – drugorzędowy punkt końcowy	23 (47)	b/d	329 (3,6)	9 152	b/d	b/d	450 (4,9)	9 126	b/d	0,72 (0,63; 0,83)	TAK; p<0,0001
	Udar niedokrwienny, MI, ALI lub zgon z przyczyn CV** – drugorzędowy punkt końcowy		b/d	389 (4,3)		b/d	b/d	516 (5,7)		b/d	0,74 (0,65; 0,85)	TAK; p<0,0001
Punkty końcowe złożone – wyniki dla chorych stosujących leczenie[^]												
COMPASS (Branch 2023)	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI – pierwszorzędowy punkt końcowy	1,9 ^{***}	223	193 (2,6)	7 358	1,4 [@] / 1,6 ^{@@@}	295	253 (3,4)	7 453	1,8 [@] / 2,1 ^{@@@}	0,77 (0,64; 0,93)/ 0,77 (0,65; 0,92) ^{&&&}	TAK; p=0,006/ p=0,004

[&]raportowano w publikacji *Branch 2023*

^{&&}obliczano z użyciem modeli proporcjonalnych hazardów Coxa i odnosi się do różnicy między grupami w wartości n (%), chyba że określono inaczej

&&&odnosi się do różnicy między grupami w wartości n zdarzeń; raportowano w publikacji *Branch 2023*; obliczano z użyciem modelu Andersena-Gilla

*tylko wartości P dla pierwszorzędnego wyniku są potwierdzające

**wartość progowa p przy zastosowaniu procedury Hochberga dla porównań dot. tych punktów końcowych wynosiła 0,0025

***raportowano jako mediana [lata]

#współczynnik częstości szacowany jako liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia, podzielona przez skumulowany czas ryzyka w populacji referencyjnej, gdzie podmiot nie był już zagrożony, kiedy wystąpiło już zdarzenie; wskaźnik/100 PY (95% CI) raportowano w publikacji *Eikelboom 2022* lub dla punktu końcowego udar niedokrwienny – *Sharma 2019*, chyba że określono inaczej

##chorzy, którzy po ukończeniu randomizowanej fazy badania przyjmowali RYW + ASA w badaniu *COMPASS LTOLE*

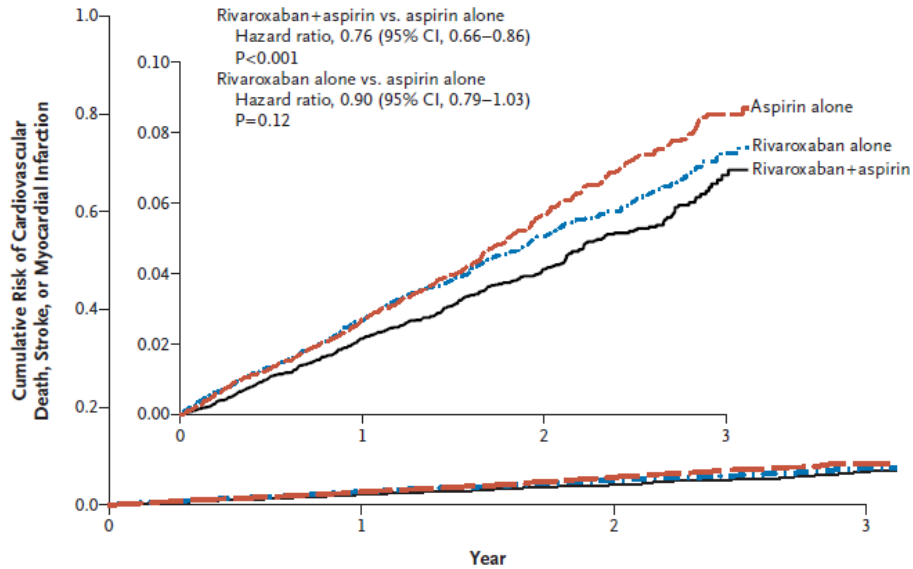
@@raportowano jako %/rok dla pierwszych zdarzeń na podstawie publikacji *Branch 2023*

@@@raportowano jako %/rok dla pierwszych i kolejnych zdarzeń na podstawie publikacji *Branch 2023*

^ang. *on treatment analysis*

Rysunek 2.

Skumulowana częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego* dot. skuteczności wśród chorych otrzymujących RYW 2,5 mg bid +ASA lub ASA



No. at Risk

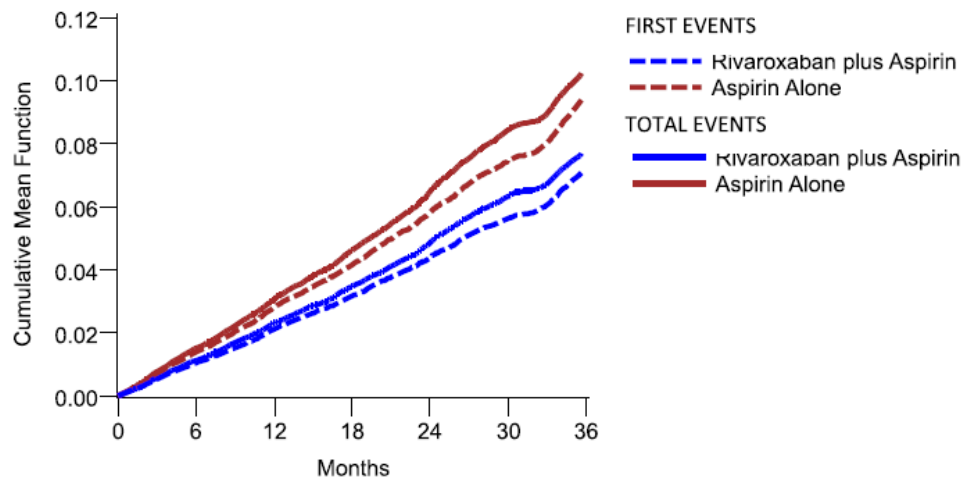
	0	1	2	3
Aspirin alone	9126	7808	3860	669
Rivaroxaban alone	9117	7824	3862	670
Rivaroxaban+aspirin	9152	7904	3912	658

* złożonego ze zgonu z przyczyn CV, udaru i zawału mięśnia sercowego
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Eikelboom 2017)

Rysunek 3.

Krzywe Kaplana-Meiera dla punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn CV, udaru i MI wśród chorych otrzymujących RYW 2,5 mg bid + ASA lub PLC + ASA w badaniu COMPASS*

CV Death, Stroke, or Myocardial Infarction



*przedstawiono krzywe dla pierwszych zdarzeń oraz zdarzeń ogółem (pierwszych i kolejnych)
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Branch 2023)

4.1.2. Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Udar oraz udar niedokrwienny lub nieznanego typu były orzekane statystycznie istotnie częściej u chorych stosujących PLC+ASA (1,4-1,6% chorych) niż RYW+ASA (0,7-0,9% chorych); wartość $p < 0,001$ dla porównania między grupami. Co więcej, ALI występowało istotnie statystycznie rzadziej, jeśli stosowany był RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA (wartość $p = 0,02$). Udar krwotoczny, MI, niewydolność serca, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa były stwierdzane rzadko ($< 2,5\%$ chorych w obu grupach) i nie były obserwowane statystycznie istotne różnice między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 7.

Punkty końcowe związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w ogólnej populacji – randomizowana część badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA [#]				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS ^{&&}
			n zdarzeń ^{&}	n (%)	N	Wskaźnik /100 PY (95% CI) [#]	n zdarzeń ^{&}	n (%)	N	Wskaźnik /100 PY (95% CI) [#]		
Zdarzenia sercowo-naczyniowe (CV)												
COMPASS (Eikelboom 2017, Branch 2023, Sharma 2019)	Udar [^] ^^	23 (47)	84	83 (0,9)	9 152	0,5 ^{@@} / 0,5 ^{@@@}	154	142 (1,6)	9 126	0,8 ^{@@} / 0,9 ^{@@@}	0,58 (0,44; 0,76)/ 0,54 (0,42; 0,71) ^{&&&}	TAK; p<0,001/ p<0,0001 ^{&&&}
	Udar niedokrwienny ^{^^}		b/d	64 (0,7)		0,4 (b/d)	b/d	125 (1,4)		0,7 (b/d)	0,51 (0,38; 0,69)	TAK; p <0,0001
	Udar niedokrwienny lub nieznanego typu ^{^^}		b/d	68 (0,7)		b/d	b/d	132 (1,4)		b/d	0,51 (0,38; 0,68)	TAK; p<0,001
	Udar krwotoczny ^{^^}		b/d	15 (0,2)		b/d	b/d	10 (0,1)		b/d	1,49 (0,67; 3,31)	NIE; p=0,33
	MI ^{^^}		188	178 (1,9)		1,0 ^{@@} / 1,1 ^{@@@}	217	205 (2,2)		1,2 ^{@@} / 1,2 ^{@@@}	0,86 (0,70; 1,05)/ 0,86 (0,71; 1,05) ^{&&&}	NIE; p=0,14/ p=0,13 ^{&&&}
	Niewydolność serca (HF) ^{^^}		b/d	197 (2,2)		b/d	b/d	192 (2,1)		b/d	1,02 (0,84; 1,24)	NIE; p=0,84
	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) ^{^^}		b/d	25 (0,3)		b/d	b/d	41 (0,4)		b/d	0,61 (0,37; 1,00)	NIE; p=0,05
COMPASS (Gaba 2022)	ALI		b/d	22 (0,2)		b/d	b/d	40 (0,4)	b/d	0,55 (0,32; 0,92)	TAK; p=0,02	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA [#]				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS ^{&&}
			n zdarzeń ^{&}	n (%)	N	Wskaźnik /100 PY (95% CI) [#]	n zdarzeń ^{&}	n (%)	N	Wskaźnik /100 PY (95% CI) [#]		
	Zatrzymanie akcji serca		b/d	46 (0,5)		b/d	b/d	65 (0,7)		b/d	0,70 (0,48; 1,03)	NIE; p=0,07
Zdarzenia sercowo-naczyniowe – wyniki dla chorych stosujących leczenie[^]												
COMPASS (Branch 2023)	Udar	1,9*	34	33 (0,4)	7 358	0,2 ^{@@} / 0,2 ^{@@@}	46	46 (0,6)	7 453	0,3 ^{@@} / 0,3 ^{@@@}	0,72 (0,46; 1,13)/ 0,75 (0,48; 1,17) ^{&&&}	NIE; p=0,16; p=0,20 ^{&&&}
	MI		64	62 (0,8)	7 358	0,4 ^{@@} / 0,5 ^{@@@}	88	83 (1,1)	7 453	0,6 ^{@@} / 0,6 ^{@@@}	0,75 (0,54; 1,05)/ 0,74 (0,53; 1,02) ^{&&&}	NIE; p=0,09/ p=0,06 ^{&&&}

[&]raportowano w publikacji *Branch 2023*

^{&&}obliczano z użyciem modeli proporcjonalnych hazardów Coxa i odnosi się do różnicy między grupami w wartości n (%), chyba że określono inaczej

^{&&&}odnosi się do różnicy między grupami w wartości n zdarzeń; raportowano w publikacji *Branch 2023*; obliczano z użyciem modelu Andersena-Gilla

^{*}raportowano jako mediana [lata]

[^]w grupie RYW + ASA oraz PLC+ASA odpowiednio u 7 oraz 11 chorych na migotanie przedsionków orzeczone udar

^{^^}w procesie testowania tych punktów końcowych nie zastosowano korekty

^{^^^}raportowano w publikacji *Sharma 2019*

[#]współczynnik częstości szacowany jako liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia, podzielona przez skumulowany czas ryzyka w populacji referencyjnej, gdzie podmiot nie był już zagrożony, kiedy wystąpiło już zdarzenie; wskaźnik/100 PY (95% CI) raportowano w publikacji *Eikelboom 2022* lub dla punktu końcowego udar niedokrwienny – *Sharma 2019*, chyba że określono inaczej

[^]ang. *on treatment analysis*

^{@@}raportowano jako %/rok dla pierwszych zdarzeń na podstawie publikacji *Branch 2023*

^{@@@}raportowano jako %/rok dla pierwszych i kolejnych zdarzeń na podstawie publikacji *Branch 2023*

4.1.3. Zgony

W analizie częstości występowania zgonów z dowolnej przyczyny obserwowano istotną korzyść ze stosowania RYW+ASA w porównaniu do PLC+ASA – u odpowiednio 3,4% i 4,1% chorych wystąpił zgon z dowolnej przyczyny (wartość $p=0,01$).

Co więcej, częstość występowania zgonów z przyczyn CV oraz z powodu choroby niedokrwiennej serca była istotnie statystycznie mniejsza w grupie przyjmującej RYW+ASA niż w grupie PLC+ASA (wartość $p<0,05$).

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Tabela 8.
Zgony w ogólnej populacji – randomizowana część badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA [#]				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS ^{&&}
			n zdarzeń ^{&}	n (%)	N	Wskaźnik /100 PY (95% CI) [#]	n zdarzeń ^{&}	n (%)	N	Wskaźnik /100 PY (95% CI) [#]		
Zgony												
COMPASS (Eikelboom 2017, Eikelboom 2021, Sharma 2019)	Zgon z dowolnej przyczyny – drugorzędowy punkt końcowy	23 (47)	n/d	313 (3,4)	9 152	1,8 (b/d)	n/d	378 (4,1)	9 126	2,2 (b/d)	0,82 (0,71; 0,96)	TAK; p=0,01
	Ogółem ^{^^}		n/d	160 (1,7)		0,9 (b/d)	n/d	203 (2,2)		1,2 (b/d)	0,78 (0,64; 0,96)	TAK; p=0,02
	Związany z MI ^{††}		n/d	15 (0,2)		<0,1 (b/d)	n/d	24 (0,3)		0,1 (b/d)	0,62 (0,33; 1,19)	Nie obliczano
	Związany z udarem ^{††}		n/d	11 (0,1)		<0,1 (b/d)	n/d	13 (0,1)		<0,1 (b/d)	0,84 (0,38; 1,88)	Nie obliczano
	Związany z HF ^{††}		n/d	17 (0,2)		<0,1 (b/d)	n/d	15 (0,2)		<0,1 (b/d)	1,13 (0,56; 2,26)	Nie obliczano
	W czasie 3 dni od procedury CV ^{††}		n/d	1 (<0,1)		<0,1 (b/d)	n/d	7 (<0,1)		<0,1 (b/d)	0,14 (0,02; 1,15)	Nie obliczano
	Nagły zgon sercowy, z innych przyczyn CV lub z nieznanymi przyczynami CV ^{††}		n/d	116 (1,3)		0,7 (b/d)	n/d	144 (1,6)		0,8 (b/d)	0,80 (0,63; 1,02)	Nie obliczano

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA [#]				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS ^{&&}				
				n zdarzeń ^{&}	n (%)	N	Wskaźnik /100 PY (95% CI) [#]	n zdarzeń ^{&}	n (%)	N	Wskaźnik /100 PY (95% CI) [#]						
	Zgon z powodu CHD ^{^^} , ††	Zgon w czasie 30 dni od udaru ^{^^}		n/d	86 (0,9)		0,5 (b/d)	n/d	117 (1,3)		0,7 (b/d)	0,73 (0,55; 0,96)	TAK; p=0,03				
		Ogółem ^{^^}		n/d	153 (1,7)		0,9 (b/d)	n/d	175 (1,9)		1,0 (b/d)	0,87 (0,70; 1,08)	NIE; p=0,20				
	Związany z nowotworem złośliwym ^{††}	n/d		72 (0,8)	0,4 (b/d)		n/d	89 (1,0)	0,5 (b/d)		0,80 (0,59; 1,10)	Nie obliczano					
	Inny, niezwiązany z nowotworem złośliwym/krwawieniem [†]	n/d		78 (0,9)	0,4 (b/d)		n/d	82 (0,9)	0,5 (b/d)		0,95 (0,69; 1,29)	Nie obliczano					
	Związany z krwawieniem innym niż związanym z udarem krwotocznym ^{†, ††††}	n/d		3 (<0,1)	<0,1 (b/d)		n/d	4 (<0,1)	<0,1 (b/d)		Nie obliczano	Nie obliczano					
	Zgony – wyniki dla chorych stosujących leczenie ^{^^^, **}																
	COMPASS (Branch 2023)	Zgon z dowolnej przyczyny		1,9*	n/d		208 (2,8)	7 358	1,5 [@]		n/d	256 (3,4)	7 453	1,8 [@]	0,82 (0,68; 0,99)	TAK; p=0,03	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA [#]				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS ^{&&}
			n zdarzeń ^{&}	n (%)	N	Wskaźnik /100 PY (95% CI) [#]	n zdarzeń ^{&}	n (%)	N	Wskaźnik /100 PY (95% CI) [#]		
	Zgon z przyczyn CV		n/d	125 (1,7)		0,9 [@]	n/d	161 (2,2)		1,1 [@]	0,78 (0,62; 0,99)	TAK; p=0,04

[&]raportowano w publikacji *Branch 2023*

^{*}raportowano jako mediana [lata]

^{**}ang. *on treatment analysis*

[#]współczynnik częstości szacowany jako liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia, podzielona przez skumulowany czas ryzyka w populacji referencyjnej, gdzie podmiot nie był już zagrożony, kiedy wystąpiło już zdarzenie; wskaźnik/100 PY (95% CI) raportowano w publikacji *Eikelboom 2022* lub dla punktu końcowego udar niedokrwienny – *Sharma 2019*, chyba że określono inaczej

[@]raportowano jako %/rok dla pierwszych zdarzeń na podstawie publikacji *Branch 2023*

[†]raportowano w publikacji *Eikelboom 2021*; HR dla specyficznych przyczyn zgonu zostały oszacowane na podstawie analizy regresji proporcjonalnego hazardu Coxa, przy czym niezwiązany zgon stanowił zdarzenie konkurujące

[‡]definiowany jako zgon z powodu MI, nagły zgon sercowy lub zgon w związku z procedurą CV

^{‡‡‡}udar krwotoczny był definiowany jako zdarzenie CV

^{^^}w procesie testowania tych punktów końcowych nie zastosowano korekty

^{^^}raportowano w publikacji *Sharma 2019*

4.1.4. Hospitalizacja

W analizie hospitalizacji z przyczyn CV – statystycznie istotnie więcej chorych wymagało hospitalizacji podczas stosowania PLC+ASA niż RYW+ASA (15,3% vs 14,2%, wartość $p=0,04$). Odsetek chorych hospitalizowanych z przyczyn niezwiązanych z przyczynami CV był podobny w obu analizowanych grupach.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 9.
Punkty końcowe związane z hospitalizacją w ogólnej populacji – randomizowana część badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA [#]				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS ^{&&}
			n zdarzeń ^{&}	n (%)	N	Wskaźnik /100 PY (95% CI) [#]	n zdarzeń ^{&}	n (%)	N	Wskaźnik /100 PY (95% CI) [#]		
Hospitalizacja												
COMPASS (Eikelboom 2017, Eikelboom 2022)	Ogółem	23 (47)	b/d	2 600 (28,4 ^{##})	9 152	17,76 (17,09; 18,46)	b/d	b/d	9 126	b/d	b/d	b/d
	Hospitalizacja z przyczyn CV [^]		b/d	1 303 (14,2)		b/d	b/d	1 394 (15,3)		b/d	0,92 (0,86; 1,00)	TAK; p=0,04
	Hospitalizacja niezwiązana z przyczynami CV [^]		b/d	1 701 (18,6)		b/d	b/d	1 624 (17,8)		b/d	1,05 (0,98; 1,13)	NIE; p=0,14

[&]raportowano w publikacji *Branch 2023*

^{&&}obliczono z użyciem modeli proporcjonalnych hazardów Coxa i odnosi się do różnicy między grupami w wartości n (%), chyba że określono inaczej

[^]w procesie testowania tych punktów końcowych nie zastosowano korekty

[#]współczynnik częstości szacowany jako liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia, podzielona przez skumulowany czas ryzyka w populacji referencyjnej, gdzie podmiot nie był już zagrożony, kiedy wystąpiło już zdarzenie; wskaźnik/100 PY (95% CI) raportowano w publikacji *Eikelboom 2022* lub dla punktu końcowego udar niedokrwienny – *Sharma 2019*, chyba że określono inaczej

^{##}odsetki obliczono samodzielnie

4.1.5. Analiza wyników w podgrupach

4.1.5.1. CAD

Wśród chorych z CAD dodanie RYW w dawce 2,5 mg bid do terapii ASA doprowadziło do istotnego zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, udar lub MI) o 26%. W tej podgrupie chorych statystycznie istotnie większa korzyść z leczenia RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA była obserwowana dla wszystkich analizowanych, określonych wcześniej złożonych pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych oraz dla punktu końcowego określonego *post-hoc*, obejmującego MI, zgon z powodu choroby wieńcowej, nagły zgon, zatrzymanie akcji serca po reanimacji i niestabilną dławicę piersiową.

Ponadto, istotna korzyść z terapii RYW + ASA była obserwowana w analizie częstości występowania udaru, udaru niedokrwienego lub o nieokreślonym umiejscowieniu czy zgonu z przyczyn CV i hospitalizacji z przyczyn CV.

Wyniki dla podgrupy chorych z CAD nie odbiegały od wyników obserwowanych w populacji ogólnej badania COMPASS.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 10
Punkty końcowe związane z zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zgonami i hospitalizacją wśród chorych z CAD – randomizowana część badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia [lata]	RYW + ASA		PLC + ASA		HR (95% CI) ^{##}	IS
			n (% [#])	N	n (% [#])	N		
Punkty końcowe złożone – chorzy z CAD ogółem								
COMPASS (Connolly 2018)	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI – pierwszorzędowy punkt końcowy	1,95	347 (4,2)	8 313	460 (5,6)	8 261	0,74 (0,65; 0,86)	TAK; p<0,0001
	Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, MI, udar niedokrwienny lub ALI – drugorzędowy punkt końcowy		299 (3,6)		411 (5,0)		0,72 (0,62; 0,83)	TAK; p<0,0001
	Zgon z przyczyn CV, MI, udar niedokrwienny lub ALI – drugorzędowy punkt końcowy		349 (4,2)		470 (5,7)		0,73 (0,64; 0,84)	TAK; p<0,0001
	MI lub nagły zgon sercowy*		234 (2,8)		273 (3,3)		0,85 (0,71; 1,01)	NIE; p=0,065
	MI, zgon z powodu choroby wieńcowej, nagły zgon, zatrzymanie akcji serca po reanimacji lub niestabilna dławica piersiowa*		264 (3,2)		314 (3,8)		0,83 (0,71; 0,98)	TAK; p=0,028
Punkty końcowe złożone – chorzy tylko z CAD (bez PAD)								
COMPASS (EMA EPAR 2018)	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI – pierwszorzędowy punkt końcowy	b/d	253 (3,8)**	6 657	322 (4,9)***	6 620	0,77 (0,66; 0,91)	TAK; p=0,00232
	Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, MI, udar niedokrwienny lub ALI – drugorzędowy punkt końcowy		b/d		b/d		0,75 (0,63; 0,90)	TAK; p=0,0015

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia [lata]	RYW + ASA		PLC + ASA		HR (95% CI) ^{##}	IS
			n (% [#])	N	n (% [#])	N		
	Zgon z przyczyn CV, MI, udar niedokrwienny lub ALI – drugorzędowy punkt końcowy		b/d		b/d		0,77 (0,65; 0,90)	TAK; p=0,0016
Punkty końcowe złożone – chorzy na współistniejące CAD i PAD								
<i>COMPASS (EMA EPAR 2018)</i>	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI – pierwszorzędowy punkt końcowy	b/d	94 (5,7) [@]	1 656	138 (8,4) ^{@@}	1 641	0,67 (0,52; 0,87)	TAK; p=0,00262
Zdarzenia CV – chorzy z CAD ogółem								
<i>COMPASS (Connolly 2018)</i>	Udar	1,95	74 (0,9)	8 313	130 (1,6)	8 261	0,56 (0,42; 0,75)	TAK; p<0,0001
	Udar niedokrwienny lub o nieokreślonym umiejscowieniu		60 (0,7)		120 (1,5)		0,50 (0,36; 0,67)	TAK; p<0,0001
	Udar krwotoczny		14 (0,2)		10 (0,1)		1,39 (0,62; 3,32)	NIE; p=0,43
	MI		169 (2,0)		195 (2,4)		0,86 (0,70; 1,05)	NIE; p=0,15
	HF		178 (2,1)		182 (2,2)		0,97 (0,79; 1,19)	NIE; p=0,78
	Rewaskularyzacja wieńcowa		530 (6,4)		553 (6,7)		0,95 (0,84; 1,07)	NIE; p=0,39
	Zakrzepica stentu		50 (0,6)		46 (0,6)		1,08 (0,72; 1,61)	NIE; p=0,71
Zdarzenia CV – chorzy tylko z CAD (bez PAD)								
<i>COMPASS (EMA EPAR 2018)</i>	Udar niedokrwienny	b/d	b/d	1 656	b/d	1 641	0,49 (0,34; 0,71)	TAK; p=0,00011
	MI		b/d		b/d		0,91 (0,72; 1,16)	NIE; p=0,44773

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia [lata]	RYW + ASA		PLC + ASA		HR (95% CI) ^{##}	IS
			n (% [#])	N	n (% [#])	N		
Zgony – chorzy z CAD ogółem								
COMPASS (Connolly 2018)	Zgon z dowolnej przyczyny	1,95	262 (3,2) [^]	8 313	339 (4,1) [^]	8 261	0,77 (0,65; 0,90)	TAK; p=0,0012
	Zgon z przyczyn CV		139 (1,7) ^{^^}		184 (2,2) ^{^^}		0,75 (0,60; 0,93)	TAK; p=0,010
	Zgon z przyczyn innych niż CV		123 (1,5) ^{^^^}		155 (1,9) ^{^^^}		0,79 (0,62; 1,00)	TAK; p=0,048
Zgony – chorzy tylko z CAD (bez PAD)								
COMPASS (EMA EPAR 2018)	Zgon z dowolnej przyczyny	b/d	b/d	6 657	b/d	6 620	0,77 (0,64; 0,94)	TAK; p=0,00840
	Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca		b/d		b/d		0,73 (0,52; 1,03)	NIE; p=0,06972
	Zgon z przyczyn CV		b/d		b/d		0,76 (0,58; 0,99)	TAK; p=0,04227
	Zgon z przyczyn innych niż CV		b/d		b/d		0,79 (0,59; 1,04)	NIE; p=0,09133
Hospitalizacje – chorzy z CAD ogółem								
COMPASS (Connolly 2018)	Ogółem	1,95	2 369 (28,5)	8 313	2 402 (29,1)	8 261	0,98 (0,92; 1,04)	NIE; p=0,46
	Hospitalizacja z przyczyn CV		1 189 (14,3)		1 270 (15,4)		0,92 (0,85; 1,00)	TAK; p=0,046
	Hospitalizacja z przyczyn innych niż CV		1 552 (18,7)		1 481 (17,9)		1,05 (0,98; 1,13)	NIE; p=0,18

[#]odsetki zostały obliczone samodzielnie

^{##}HR i 95% CI zostały obliczone w stratyfikowanym (ze względu na stosowanie PPI) modelu proporcjonalnego hazardu Coxa

^{*}analiza *post-hoc*

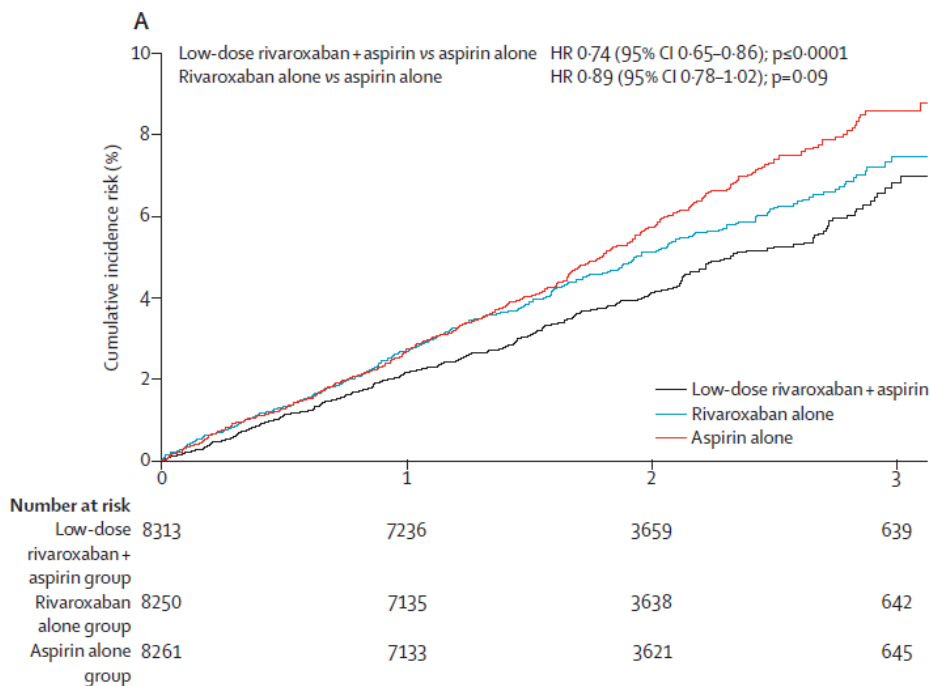
^{**}wartość n/100 PY (95% CI) wyniosła 1,96 (1,72; 2,22)

^{***}wartość n/100 PY (95% CI) wyniosła 2,53 (2,26; 2,82)

^dodatkowo w publikacji *Connolly 2018* raportowano wartość %/rok = 1,6 dla grupy RYW + ASA oraz %/rok = 2,1 dla grupy PLC + ASA
^^ dodatkowo w publikacji *Connolly 2018* raportowano wartość %/rok = 0,9 dla grupy RYW + ASA oraz %/rok = 1,1 dla grupy PLC + ASA
^^^ dodatkowo w publikacji *Connolly 2018* raportowano wartość %/rok = 0,8 dla grupy RYW + ASA oraz %/rok = 1,0 dla grupy PLC + ASA
@wartość n/100 PY (95% CI) wyniosła 3,06 (2,47; 3,75)
@@wartość n/100 PY (95% CI) wyniosła 4,55 (3,83; 5,38)

Rysunek 4.

Skumulowana częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego* wśród chorych z CAD w badaniu COMPASS



Źródło: badanie COMPASS (publikacja Connolly 2018)

*pierwszorzędnym punktem końcowym obejmował zgon z przyczyn CV, udar i MI

4.1.5.2. PAD

W analizie podgrupy chorych z PAD wykazano, że RYW + ASA był skuteczniejszy niż PLC + ASA – pierwszorzędnym punktem końcowym obejmującym zgon z przyczyn CV, udar lub MI był obserwowany statystycznie istotnie rzadziej w grupie stosującej terapię skojarzoną (5% vs 7% chorych, $p=0,0047$). Podobna tendencja była obserwowana dla pozostałych złożonych punktów końcowych, w tym punktów końcowych obejmujących zdarzenia związane z kończynami (MALE), a w analizie każdego z tych punktów końcowych osiągnięta została istotna statystycznie różnica między grupami na korzyść terapii RYW+ASA.

Co istotne, znamienne statystycznie różnica na korzyść RYW + ASA została osiągnięta także w analizie ryzyka wystąpienia udaru, ALI, MALE, amputacji naczyniowych ogółem, poważnych amputacji oraz punktu końcowego obejmującego MALE i poważne amputacje ($p<0,005$ dla wszystkich punktów końcowych).

Nie obserwowano istotnych różnic między grupami w analizie MI, przewlekłego niedokrwienia kończyn, zgonu z dowolnej przyczyny oraz zgonu z przyczyn CV. Warto także wspomnieć, że w analizie częstości występowania pierwszorzędownego punktu końcowego, ALI, udaru niedokrwiennego, MI oraz zgonów z dowolnej przyczyny, przyczyn CV oraz innych niż CV a także punktów końcowych złożonych z ww. składowych nie obserwowano statystycznie istotnej korzyści ze stosowania RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA wśród chorych wyłącznie na PAD (bez współistniejącej CAD).

Z kolei w analizie podgrupy chorych na PAD kończyn dolnych, uczestnicy przydzieleni do grupy otrzymującej RYW + ASA doświadczali MALE statystycznie istotnie rzadziej niż chorzy stosujący PLC + ASA (1,5% vs. 2,6%; HR wynosiło 0,57; 95% CI: 0,37; 0,88, p = 0,01). Ta tendencja utrzymała się także w analizie częstości amputacji ogółem, poważnych amputacji, interwencji oraz punktu końcowego obejmującego ostre lub przewlekłe niedokrwienie kończyn, interwencje naczyniowe obwodowe lub hospitalizacje z innych przyczyn naczyniowych – w grupie RYW + ASA częstość występowania tych punktów końcowych była zredukowana o odpowiednio 58%, 67% i 24% w porównaniu do grupy kontrolnej.

Dodatkowo przeprowadzono analizę dla chorych na objawową PAD kończyn dolnych, w której stosowanie RYW + ASA wiązało się z 29% mniejszym ryzykiem wystąpienia MACE i 45% mniejszym ryzykiem wystąpienia MALE, w tym poważnej amputacji w porównaniu do PLC + ASA. Ryzyko wystąpienia punktu końcowego złożonego z MACE i MALE, w tym poważnej amputacji zostało zmniejszone o 31% przy stosowaniu RYW + ASA vs PLC + ASA. Częstość występowania punktu końcowego złożonego, obejmującego zgon CV, MI, udar niedokrwienny, ALI lub poważną amputację było mniejsze o 30% u chorych stosujących RYW + ASA niż u chorych stosujących PLC + ASA. Analiza punktów końcowych dot. skuteczności w ramach porównania RYW + ASA vs PLC + ASA w populacji chorych na objawowe PAD kończyn dolnych wykazała statystycznie istotną korzyść ze stosowania wnioskowanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 11.

Punkty końcowe związane z zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zgonami i zdarzeniami dotyczącymi kończyn wśród chorych z PAD – randomizowana część badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana [mies.]	RYW + ASA				PLC + ASA				HR (95% CI)&&	IS
			n (%#)	Wskaźnik /100 PY	K-M [%]&	N	n (%#)	Wskaźnik /100 PY	K-M [%]&	N		
Punkty końcowe złożone – PAD ogółem												
COMPASS (Anand 2018)	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI ^{##} (MACE) – pierwszorzędowy punkt końcowy	21	126 [†] (5,1)	2,8	b/d	2 492	174 ^{##} (6,9)	3,9	b/d	2 504	0,72 (0,57; 0,90)	TAK; p=0,0047 ^{###}
	Zgon związany z chorobą niedokrwienną serca, MI, udar niedokrwienny lub ALI ^{###} – drugorzędowy punkt końcowy		115 (4,6)	2,6	b/d		169 (6,7)	3,8	b/d		0,68 (0,53; 0,86) ^Ω	TAK; p=0,0011 ^Ω
	Zgon z przyczyn CV, MI, udar niedokrwienny lub ostre niedokrwienie kończyn ^{###} – drugorzędowy punkt końcowy		142 (5,7)	3,2	b/d		198 (7,9)	4,5	b/d		0,71 (0,57; 0,88)	TAK; p=0,0019
	Zgon z przyczyn CV, udar, MI lub MALE		155 (6,2)	3,5	b/d		222 (8,9)	5,1	b/d		0,69 (0,56; 0,85)	TAK; p=0,0004
	Zgon z przyczyn CV, udar, MI lub MALE, w tym poważna amputacja		157 (6,3) [†]	3,5	b/d		225 (9,0) ^{††}	5,1	b/d		0,69 (0,56; 0,85) ^{†††}	TAK; p=0,0003 ^{†††}
	Punkty końcowe złożone – choroby na objawowe PAD (w tym chorobę tętnicy szyjnej)											
COMPASS (Anand 2018)	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI ^{##} – pierwszorzędowy punkt końcowy	21	97 (4,8)	b/d	b/d	2 026	139 (6,8)	b/d	b/d	2 039	0,70 (0,54-0,90)	TAK; p <0,006

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana [mies.]	RYW + ASA				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS
			n (% [#])	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N	n (% [#])	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N		
	Zgon z przyczyn CV, udar, MI lub MALE, w tym poważna amputacja		128 (6,3)	b/d	b/d		186 (9,1)	b/d	b/d		0,68 (0,55; 0,86)	TAK; p=0,0009
Punkty końcowe złożone – chorzy tylko na PAD (bez CAD)												
COMPASS (EMA EPAR 2018)	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI ^{##} – pierwszorzędowy punkt końcowy		32 (3,8)	2,29 (1,57; 3,24) [§]	b/d		36 (4,2)	2,55 (1,79; 3,53) [§]	b/d		0,89 (0,55; 1,44)	NIE; p=0,6387
	Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, MI, udar niedokrwienny lub ALI – drugorzędowy punkt końcowy	b/d	b/d	b/d	b/d	836	b/d	b/d	b/d	863	0,78 (0,48; 1,25)	NIE; p=0,2961
	Zgon z przyczyn CV, MI, udar niedokrwienny lub ALI – drugorzędowy punkt końcowy		b/d	b/d	b/d		b/d	b/d	b/d		0,88 (0,57; 1,34)	NIE; p=0,5366
Punkty końcowe złożone – chorzy na PAD kończyn dolnych												
COMPASS (Anand 2018)	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI ^{##} – pierwszorzędowy punkt końcowy	21	102 (5,4)	b/d	b/d		133 (7,3)	b/d	b/d		0,74 (0,57; 0,96)	TAK; p=0,02
	Zgon z przyczyn CV, udar, MI lub MALE, w tym poważna amputacja		127 (6,8)	b/d	b/d	1 875	175 (9,6)	b/d	b/d	1 824	0,70 (0,56; 0,88)	TAK; p=0,002
Punkty końcowe złożone – chorzy na objawowe PAD kończyn dolnych												
COMPASS (Kaplavitch)	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI – pierwszorzędowy punkt końcowy	b/d	73 (5,2)	2,9	6,9	1 409	98 (7,2)	4,1	10,8	1 359	0,71 (0,53; 0,97)/	TAK; p=0,03 [@] @@

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana [mies.]	RYW + ASA				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS
			n (% [#])	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N	n (% [#])	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N		
2021, Anand 2018)											0,74 (0,58; 0,92) ^{&&&}	
	Zgon z przyczyn CV, MI, udar niedokrwienny, ALI lub poważna amputacja		88 (6,2)	3,6	8,1		120 (8,8)	5,1	13,0		0,70 (0,53; 0,93)/ 0,72 (0,58; 0,89) ^{&&&}	TAK
	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI lub MALE ^{^^}		98 (7,0)	4,0	9,2		136 (10,0)	5,8	14,6		0,69 (0,53; 0,89)/ 0,71 (0,57; 0,87) ^{&&&}	TAK; p=0,002 [@] @@
Punkty końcowe złożone – chorzy na chorobę tętnicy szyjnej												
COMPASS (Anand 2018)	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI ^{##} – pierwszorzędowy punkt końcowy	21	24 (3,9)	b/d	b/d	617	41 (6,0)	b/d	b/d	680	0,63 (0,38; 1,05)	NIE; p=0,07
	Zgon z przyczyn CV, udar, MI lub MALE, w tym poważna amputacja		30 (4,9)	b/d	b/d		50 (7,4)	b/d	b/d		0,64 (0,41; 1,01)	NIE; p=0,06
Zdarzenia CV – PAD ogółem												
COMPASS (Anand 2018)	Udar	21	25 (1,0)	0,6	b/d	2 492	47 (1,9)	1,0	b/d	2 504	0,54 (0,33; 0,87)	TAK
	MI		51 (2,0)	1,1	b/d		67 (2,7)	1,5	b/d		0,76 (0,53; 1,09)	NIE
Zdarzenia CV – chorzy tylko na PAD (bez CAD)												
COMPASS (EMA EPAR 2018)	Udar niedokrwienny	b/d	b/d	b/d	b/d	836	b/d	b/d	b/d	863	0,92 (0,37; 2,25)	NIE; p=0,8467
	MI		b/d	b/d	b/d		b/d	b/d	b/d		0,73 (0,29; 1,81)	NIE; p=0,4951

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana [mies.]	RYW + ASA				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS
			n (%#)	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N	n (%#)	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N		
Punkty końcowe związane z kończynami – PAD ogółem												
COMPASS (Anand 2018)	ALI [^]	21	19 (0,8)	0,4	b/d	2 492	34 (1,4)	0,8	b/d	2 504	0,56 (0,32; 0,99)	TAK; p=0,042
	Przewlekłe niedokrwienie kończyn [^]		16 (0,6)	0,4	b/d		24 (1,0)	0,5	b/d		0,67 (0,35; 1,26)	NIE; p=0,21
	MALE [^]		30 (1,2)	0,7	b/d		56 (2,2)	1,2	b/d		0,54 (0,35; 0,84)	TAK; p=0,0054
	Amputacje naczyniowe – ogółem		11 (0,4)	0,2	b/d		28 (1,1)	0,6	b/d		0,40 (0,20; 0,79)	TAK; p=0,0069
	Poważne amputacje [^]		5 (0,2)	0,1	b/d		17 (0,7)	0,4	b/d		0,30 (0,11; 0,80)	TAK; p=0,011
	MALE i poważne amputacje ^{^^}		32 [@] (1,3)	0,7	b/d		60 (2,4)	1,3	b/d		0,54 (0,35; 0,82)	TAK; p=0,0037 ^{@@}
Punkty końcowe związane z kończynami – chorzy tylko na PAD (bez CAD)												
COMPASS (EMA EPAR 2018)	ALI	b/d	b/d	b/d	b/d	836	b/d	b/d	b/d	863	0,71 (0,30; 1,66)	NIE; p=0,42396
Punkty końcowe związane z kończynami – chorzy na objawowe PAD (w tym chorobę tętnicy szyjnej)												
COMPASS (Anand 2018)	MALE i poważne amputacje	21	32 (1,6)	b/d	b/d	2 026	56 (2,7)	b/d	b/d	2 039	0,57 (0,37; 0,89)	TAK; p=0,01
Punkty końcowe związane z kończynami – chorzy na PAD kończyn dolnych												
COMPASS (Anand 2018a)	MALE*	21	32 (1,5)	b/d	b/d	2 139 ^Ω ΩΩ	56 (2,6)	b/d	b/d	2 123 ^Ω ΩΩ	0,57 (0,37; 0,88)	TAK; p=0,01
	Amputacje naczyniowe – ogółem		11 (0,5)	b/d	b/d		26 (1,2)	b/d	b/d		0,42 (0,21; 0,85)	TAK; p=0,01

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana [mies.]	RYW + ASA				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS
			n (%#)	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N	n (%#)	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N		
	Poważne amputacje naczyniowe		5 (0,2)	b/d	b/d		15 (0,7)	b/d	b/d		0,33 (0,12; 0,92)	TAK; p=0,03
	Wszystkie amputacje		19 (0,9)	b/d	b/d		36 (1,7)	b/d	b/d		0,52 (0,30; 0,91)	TAK; p=0,02
	Interwencje naczyniowe**		117 (5,5)	b/d	b/d		150 (7,1)	b/d	b/d		0,76 (0,60; 0,97)	TAK; p=0,03
	Ostre lub przewlekłe niedokrwienie kończyn, interwencja naczyniowa obwodowa lub hospitalizacja z innych przyczyn naczyniowych***		132 (6,2)	b/d	b/d		169 (8,0)	b/d	b/d		0,76 (0,61; 0,96)	TAK; p=0,02
<i>COMPASS (Anand 2018)</i>	MALE, w tym poważna amputacja		26 (1,4)	b/d	b/d	1 875 ^Ω	50 (2,7)	b/d	b/d	1 824 ^Ω	0,51 (0,32; 0,81)	TAK; p=0,004
Punkty końcowe związane z kończynami – chorzy na objawową PAD kończyn dolnych												
<i>COMPASS (Kaplovitch 2021, Anand 2018)</i>	MALE, w tym poważna amputacja ^{^^}	b/d	26 (1,8)	1,0	2,5	1 409	46 (3,4)	1,9	4,7	1 359	0,55 (0,34; 0,88)/ 0,55 (0,35; 0,85) ^{&&}	TAK; p=0,01 [@] ^{@@}
Punkty końcowe związane z kończynami – chorzy na chorobę tętnicy szyjnej												
<i>COMPASS (Anand 2018)</i>	MALE, w tym poważne amputacje	21	6 (1,0)	b/d	b/d	617	10 (1,5)	b/d	b/d	680	0,64 (0,23; 1,76)	NIE; p=0,38
Zgony – PAD ogółem												
	Zgon z dowolnej przyczyny –	21	129 (5,2)	2,8	b/d	2 492	142 (5,7)	3,1	b/d	2 504	0,91 (0,72; 1,16)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana [mies.]	RYW + ASA				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS
			n (% [#])	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N	n (% [#])	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N		
COMPASS (Anand 2018)	drugorzędowy punkt końcowy											
	Zgon z przyczyn CV		64 (2,6)	1,4	b/d		78 (3,1)	1,7	b/d		0,82 (0,59; 1,14)	NIE
Zgony – chorzy tylko na PAD (bez CAD)												
COMPASS (EMA EPAR 2018)	Zgon z dowolnej przyczyny	b/d	b/d	b/d	b/d	836	b/d	b/d	b/d	863	1,33 (0,87; 2,01)	NIE; p=0,1828
	Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca		b/d	b/d	b/d		b/d	b/d	b/d		0,61 (0,22; 1,67)	NIE; p=0,3266
	Zgon z przyczyn CV		b/d	b/d	b/d		b/d	b/d	b/d		1,11 (0,59; 2,06)	NIE; p=0,7490
	Zgon z przyczyn innych niż CV		b/d	b/d	b/d		b/d	b/d	b/d		1,54 (0,87; 2,71)	NIE; p=0,1333

[#]odsetki na podstawie publikacji *Anand 2018* zostały obliczone samodzielnie

^{##}określony wstępnie pierwszorzędowy punkt końcowy dla całego badania

^{###}określony wstępnie drugorzędowy punkt końcowy dla całego badania

[^]określony wstępnie punkt końcowy dla PAD

^{^^}w grupach obejmujących wnioskowane wskazanie wykonano 6 dodatkowych poważnych amputacji z przyczyn naczyniowych, które nie zostały połączone z ostrym lub przewlekłym niedokrwieniem kończyn (2 w grupie RYW + ASA oraz 4 i w grupie PLC + ASA)

^{^^^}niedokrwienie kończyn o ciężkim stopniu nasilenia, prowadzące do interwencji

^{*}ostre lub przewlekłe niedokrwienie kończyn, w tym wszystkie poważne amputacje

^{**}zdefiniowane jako interwencja naczyniowa kończyny dolnej, w tym operacja pomostowania, angioplastyka obwodowa/stentowanie, amputacja lub rewizja; nie wychwycone w ostrym lub przewlekłym niedokrwieniu kończyn prowadzącym do interwencji

^{***}punkty końcowe związane z komplikacjami PAD – ogółem

[&]ryzyko wystąpienia oceniane w perspektywie 30 mies.

^{&&}HR (95% CI) oszacowane z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, chyba że określono inaczej

^{&&&}HR (95% przedział wiarygodności) oszacowane z użyciem bayesowskiego modelowania hierarchicznego (ang. *shrinkage estimates HR [95% credible interval]*)

[†]w załączniku do publikacji *Anand 2018* podano wartość n (%)=159 (6,4)

††w załączniku do publikacji *Anand 2018* podano wartość n (%)=224 (8,9)

†††w załączniku do publikacji *Anand 2018* podano wartość HR (95% CI): 0,70 (0,57; 0,85)

††††w załączniku do publikacji *Anand 2018* podano wartość p<0,0007

†w załączniku do publikacji *Anand 2018* podano wartość n=127

††w załączniku do publikacji *Anand 2018* podano wartość n=173

†††w załączniku do publikacji *Anand 2018* podano wartość p<0,007

@w załączniku do publikacji *Anand 2018* podano wartość n=33

@@w załączniku do publikacji *Anand 2018* podano wartość p<0,005

@@@na podstawie publikacji *Anand 2018*

Ωw załączniku do publikacji *Anand 2018* podano wartość 95% CI: 0,54; 0,87

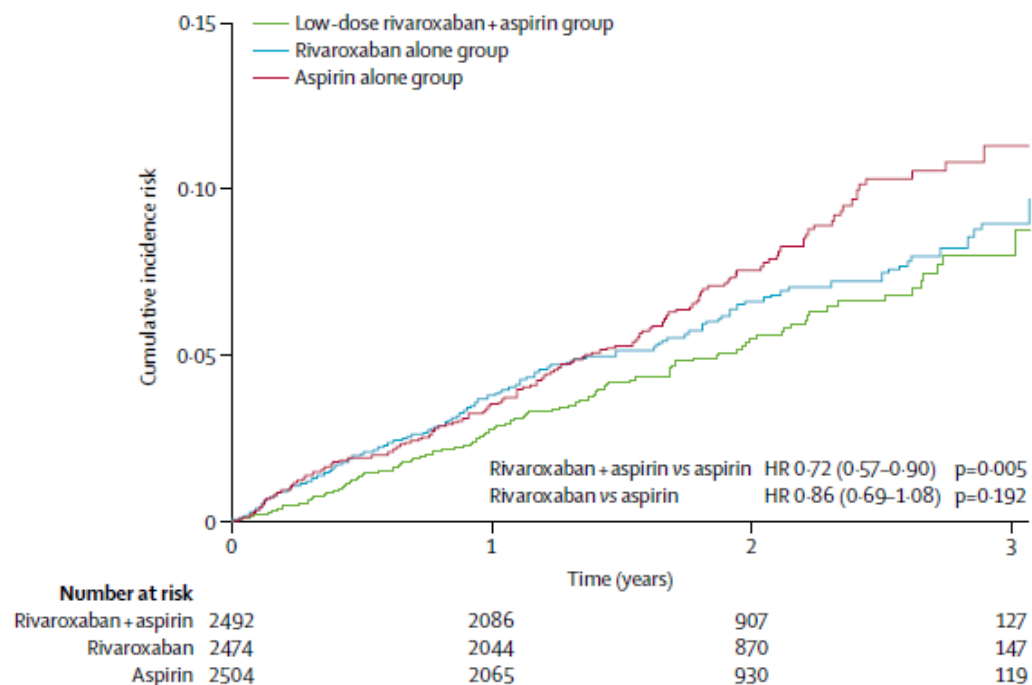
ΩΩw załączniku do publikacji *Anand 2018* podano wartość p<0,001

ΩΩΩzidentyfikowano różnice w całkowitej liczbie chorych na PAD kończyn dolnych raportowanej w publikacji *Anand 2018* i *Anand 2018a*

§raportowano jako n/100 PY (95% CI)

Rysunek 5.

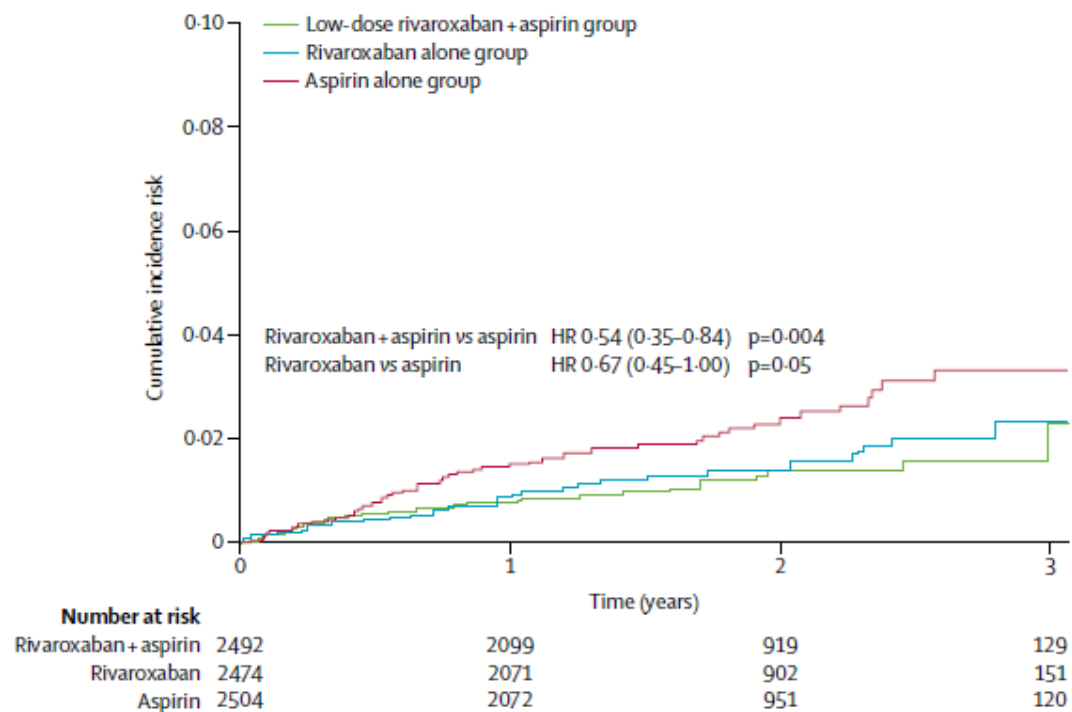
Skumulowana częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego dot. skuteczności* wśród chorych z PAD kończyn dolnych lub chorobę tętnicy szyjnej w badaniu COMPASS



*pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn CV, udar i zawał mięśnia sercowego Źródło: badanie COMPASS (publikacja Anand 2018)

Rysunek 6.

Skumulowana częstość występowania pojedynczych składowych MALE* wśród chorych z PAD kończyn dolnych lub chorobę tętnicy szyjnej w badaniu COMPASS



*w tym poważne amputacje

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Anand 2018)

4.1.5.3. Podgrupy wg wskaźnika wątrości

U osób ze stabilną miażdżycową chorobą naczyń RYW w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie w połączeniu z małą dawką aspiryny istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonów sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru i zgonów ogółem oraz zgonów z przyczyn CV u osób w dobrej kondycji.

W podgrupie chorych wątrości nie odnotowano różnic istotnych statystycznie na korzyść badanej interwencji. Wyniki były podobne w analizach wrażliwości, które wykluczały czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego ze wskaźnika wątrości.

Szczegółowe dane podano poniżej.

Tabela 12

Punkty końcowe związane z zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i zgonami wśród chorych wąтли i pozostałych chorych – randomizowana część badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, średnia [mies]	RYW + ASA		PLC + ASA		HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N		
Punkty końcowe złożone									
COMPASS (Leong 2025)	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI – pierwszorzędowy punkt końcowy	Chorzy wąтли (wskaźnik wątlności >0,2)	23	94 (8,1)	1 160	88 (7,4)	1 187	1,06 (0,79; 1,42)	NIE p=0,70
		Chorzy inni niż wąтли (wskaźnik wątlności ≤0,2)		285 (3,6)	7 992	408 (5,1)	7 939	0,69 (0,59; 0,80)	TAK p<0,0001
		Chorzy wąтли z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV >0,2)		151 (6,6)	2 284	163 (7,1)	2 289	0,90 (0,72; 1,13)	NIE
		Chorzy inni niż wąтли z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV ≤0,2)		228 (3,3)	6 868	333 (4,9)	6 837	0,68 (0,57; 0,80)	TAK
Zdarzenia CV									
COMPASS (Leong 2025)	Udar	Chorzy wąтли (wskaźnik wątlności >0,2)	23	20 (1,7)	1 160	27 (2,3)	1 187	0,74 (0,42; 1,32)	NIE
		Chorzy inni niż wąтли (wskaźnik wątlności ≤0,2)		63 (0,8)	7 992	115 (1,4)	7 939	0,54 (0,40; 0,74)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, średnia [mies]	RYW + ASA		PLC + ASA		HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N		
		Chorzy wąтли z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV >0,2)		34 (1,5)	2 284	48 (2,1)	2 289	0,69 (0,45; 1,07)	NIE
		Chorzy inni niż wątlci z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV ≤0,2)		49 (0,7)	6 868	94 (1,4)	6 837	0,52 (0,37; 0,73)	TAK
	MI	Chorzy wątlci (wskaźnik wątlności >0,2)		37 (3,2)	1 160	36 (3,0)	1 187	1,02 (0,64; 1,61)	NIE
		Chorzy inni niż wątlci (wskaźnik wątlności ≤0,2)		141 (1,8)	7 992	169 (2,1)	7 939	0,83 (0,66; 1,03)	NIE
		Chorzy wątlci z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV >0,2)		61 (2,7)	2 284	52 (2,3)	2 289	1,15 (0,79; 1,66)	NIE
		Chorzy inni niż wątlci z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV ≤0,2)		117 (1,7)	6 868	153 (2,2)	6 837	0,76 (0,60; 0,97)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, średnia [mies]	RYW + ASA		PLC + ASA		HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N		
Zgony									
COMPASS (Leong 2025)	Zgon z dowolnej przyczyny	Chorzy wąтли (wskaźnik wątlności >0,2)	23	89 (7,7)	1 160	83 (7,0)	1 187	1,08 (0,80; 1,46)	NIE p=0,62
		Chorzy inni niż wątl (wskaźnik wątlności ≤0,2)		224 (2,8)	7 992	295 (3,7)	7 939	0,75 (0,63; 0,90)	TAK p= 0,0014
		Chorzy wątl z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV >0,2)		135 (5,9)	2 284	143 (6,2)	2 289	0,93 (0,73; 1,17)	NIE
		Chorzy inni niż wątl z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV ≤0,2)		178 (2,6)	6 868	235 (3,4)	6 837	0,76 (0,62; 0,92)	TAK
	Zgon z przyczyn CV	Chorzy wątl (wskaźnik wątlności >0,2)		51 (4,4)	1 160	37 (3,1)	1 187	1,39 (0,91; 2,13)	NIE p=0,12
		Chorzy inni niż wątl (wskaźnik wątlności ≤0,2)		109 (1,4)	7 992	166 (2,1)	7 939	0,65 (0,51; 0,83)	TAK p=0,0005
		Chorzy wątl z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV >0,2)		78 (3,4)	2 284	79 (3,5)	2 289	0,97 (0,71; 1,33)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, średnia [mies]	RYW + ASA		PLC + ASA		HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N		
	Zgon z przyczyn innych niż CV	Chorzy inni niż wąтли z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV ≤0,2)		82 (1,2)	6 868	124 (1,8)	6 837	0,66 (0,50; 0,87)	TAK
		Chorzy wąтли (wskaźnik wątlności >0,2)		38 (3,3)	1 160	46 (3,9)	1 187	0,83 (0,54; 1,27)	NIE
		Chorzy inni niż wąтли (wskaźnik wątlności ≤0,2)		115 (1,4)	7 992	129 (1,6)	7 939	0,89 (0,69; 1,14)	NIE
		Chorzy wąтли z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV >0,2)		57 (2,5)	2 284	64 (2,8)	2 289	0,87 (0,61; 1,24)	NIE
		Chorzy inni niż wąтли z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV ≤0,2)		96 (1,4)	6 868	111 (1,6)	6 837	0,87 (0,66; 1,14)	NIE

4.1.5.4. Podgrupy wg kategorii ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych

W analizie chorych bez przebytego udaru podzielonych wg grup ryzyka zgodnie ze skala CHADS₂A₂RC, obejmującą czynniki ryzyka takie jak zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie, wiek ≥ 65 r.ż., cukrzycę, aktywne palenie tytoniu, chorobę nerek, wielonaczyniową chorobę niedokrwinną serca i PAD, stosowanie RYW + ASA wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu z przyczyn CV, udaru lub MI w porównaniu do PLC + ASA, niezależnie od grupy ryzyka do której zaklasyfikowano chorych.

Z kolei ryzyko wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny było istotnie statystycznie mniejsze w grupie chorych stosujących RYW + ASA w porównaniu z PLC + ASA wyłącznie wśród chorych z niskim/umiarkowanym ryzykiem.

Warto wspomnieć, że u chorych z wysokim ryzykiem w obu grupach ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn CV, udaru lub MI oraz zgonu z dowolnej przyczyny było wyższe niż u chorych z niskim lub umiarkowanym ryzykiem, niezależnie od stosowanego leczenia.

Wyniki były spójne, kiedy do analizy włączono chorych z przebyłym udarem. W analizie obejmującej chorych z przebyłym udarem dot. złożonego punktu końcowego obejmującego MACE, ALI lub amputację naczyniową obserwowano znamienne korzyść ze stosowania RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA, niezależnie od tego, czy oceniano chorych z niskim/umiarkowanym czy wysokim ryzykiem zgodnie z CHADS₂A₂RC.

W analizie chorych stratyfikowanych wg ryzyka ocenianego zgodnie ze skalami CHA₂DS₂-VASc i CHADS₂, wzorzec zmniejszonej częstości MACE przy stosowaniu RYW + ASA w porównaniu z PLC + ASA był spójny we wszystkich podgrupach wyodrębnionych z uwagi na wyniki CHA₂DS₂-VASc oraz CHADS₂, niezależnie od stwierdzonego ryzyka.

Zastosowanie RYW + ASA w porównaniu do zastosowania PLC + ASA w perspektywie 30 mies. skutkowało redukcją ryzyka związanego z wystąpieniem zdarzeń naczyniowych wśród chorych z cechą wysokiego ryzyka zgodnie z oceną REACH. Nawet wśród chorych bez cech wysokiego ryzyka obserwowano korzyść ze stosowania RYW + ASA w postaci zmniejszenia ryzyka zdarzeń naczyniowych.

Dla podgrup chorych wyodrębnionych ze względu na obecność czynników ryzyka według analizy drzew klasyfikacyjno-regresyjnych (CART) tj. choroba wielonaczyniowa, HF w wywiadzie, cukrzyca w wywiadzie, tendencje były podobne.

W analizie punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn CV, udar lub MI w podgrupach chorych z/bez wysokiego ryzyka zgodnie z REACH lub CART obserwowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia wskutek zastosowania RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA – zdarzenia były częstsze wśród chorych z cechami wysokiego ryzyka.

Szczegółowe informacje przedstawiono na rysunkach i w tabeli poniżej.

Tabela 13.

Punkty końcowe związane z zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zdarzeniami dot. kończyn i zgonami wśród chorych podzielonych wg kategorii ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych – randomizowana część badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, punkt czasowy [mies.]	Podgrupa	RYW + ASA			PLC + ASA			n zdarzeń, którym udało się zapobiec (95% CI)**	RD (95% CI) [%]***	HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	K-M [%]*	n (%)	N	K-M [%]*				
Zdarzenia CV i zgony – podgrupy chorych na przewlekły zespół wieńcowy analizowane wg ryzyka zgodnie ze skalą CHADS-P₂A₂RC[^]													
COMPASS (Würtl 2024)	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI (MACE) – pierwszorzędowy punkt końcowy	b/d	Chorzy z niskim/umiarkowanym ryzykiem (wynik 0-3 zgodnie z CHADS-P ₂ A ₂ RC), bez chorych z przebyłym udarem	85 (2,4)	3 613	b/d	136 (3,8)	3 581	b/d	b/d	-1,96 (-3,08; -0,84)	0,62 (0,47; 0,82)	TAK
	Zgon z dowolnej przyczyny			55 (1,5)		b/d	85 (2,4)		b/d	b/d	-1,34 (-2,27; -0,41)	0,65 (0,46; 0,91)	TAK
	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI (MACE) – pierwszorzędowy punkt końcowy		Chorzy z wysokim ryzykiem (wynik 4-10 zgodnie z CHADS-P ₂ A ₂ RC), bez chorych z przebyłym udarem	204 (5,4)	3 751	b/d	244 (6,6)	3 725	b/d	b/d	-2,00 (-3,58; -0,43)	0,82 (0,68; 0,99)	TAK
	Zgon z dowolnej przyczyny			150 (4,0)		b/d	184 (4,9)		b/d	b/d	-1,22 (-2,63; 0,19)	0,81 (0,65; 1,00)	NIE
	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI (MACE) – pierwszo-		Chorzy z niskim/umiarkowanym ryzykiem (wynik 0-3 zgodnie	94 (2,5)	3 699	b/d	145 (3,95)	3 670	b/d	b/d	-1,85 (-2,98; -0,72)	0,65 (0,50; 0,84)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, punkt czasowy [mies.]	Podgrupa	RYW + ASA			PLC + ASA			n zdarzeń, którym udało się zapobiec (95% CI)**	RD (95% CI) [%]***	HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	K-M [%]*	n (%)	N	K-M [%]*				
	rzędowy punkt końcowy		z CHADS-P ₂ A ₂ RC), w tym chorzy z przebyłym udarem										
	Zgon z dowolnej przyczyny			61 (1,7)		b/d	90 (2,5)		b/d	b/d	-1,21 (-2,15; -0,27)	0,68 (0,49; 0,94)	TAK
	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI (MACE) – pierwszo-rzędowy punkt końcowy		Chorzy z wysokim ryzykiem (wynik 4-10 zgodnie z CHADS-P ₂ A ₂ RC), w tym chorzy z przebyłym udarem	211 (5,4)	3 915	b/d	262 (6,8)	3 875	b/d	b/d	-2,24 (-3,79; -0,69)	0,79 (0,66; 0,95)	TAK
	Zgon z dowolnej przyczyny			158 (4,0)		b/d			195 (5,0)	b/d	b/d	-1,34 (-2,72; 0,05)	0,80 (0,65; 0,98)
	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI (MACE) lub ALI lub amputacja naczyniowa		Chorzy z niskim/umiarkowanym ryzykiem (wynik 0-3 zgodnie z CHADS-P ₂ A ₂ RC), w tym chorzy z przebyłym udarem	95 (2,6)	3 699	b/d	148 (4,0)	3 670	b/d	b/d	-1,93 (-3,06; -0,79)	0,64 (0,49; 0,83)	TAK
		228 (5,8)		3 915		b/d	285 (7,4)		3 875	b/d	b/d	-2,51 (-4,13; -0,90)	0,78 (0,66; 0,93)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, punkt czasowy [mies.]	Podgrupa	RYW + ASA			PLC + ASA			n zdarzeń, którym udało się zapobiec (95% CI)**	RD (95% CI) [%]***	HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	K-M [%]*	n (%)	N	K-M [%]*				
			P ₂ A ₂ RC), w tym chorzy z przebyłym udarem										
Zdarzenia CV i zgony – podgrupy analizowane wg ryzyka zgodnie ze skalą CHA₂DS₂-VASc^{^^}													
COMPASS (Sen 2021)	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI (MACE) – pierwszorzędowy punkt końcowy	30	Chorzy z wynikiem 1-2.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	6 (-5,4; 16,8)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 3.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	15 (5,4; 24,5)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 4.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	13 (0,9; 25,6)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 5.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	11 (-6,7; 29,7)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 6-9.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	23 (-7,3; 53)	b/d	b/d	b/d
	MACE lub ALI lub poważna amputacja (MALE)		Chorzy z wynikiem 1-2.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	8 (-3,6; 20,1)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 3.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	19 (9,1; 29,2)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 4.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	12 (-0,5; 25,2)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 5.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	17 (-2,1; 36,1)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 6-9.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	27 (-3,7; 58,5)	b/d	b/d	b/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, punkt czasowy [mies.]	Podgrupa	RYW + ASA			PLC + ASA			n zdarzeń, którym udało się zapobiec (95% CI)**	RD (95% CI) [%]***	HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	K-M [%]*	n (%)	N	K-M [%]*				
Zdarzenia CV i zgony – podgrupy analizowane wg ryzyka zgodnie ze skalą CHADS₂^{^^}													
COMPASS (Sen 2021)	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI (MACE) – pierwszorzędy owo punkt końcowy	30	Chorzy z wynikiem 0.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	3 (-9,2; 14,6)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 1.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	16 (7; 24,8)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 2.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	7 (-4,1; 18)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 3-6.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	25 (6,6; 42,5)	b/d	b/d	b/d
	MACE lub ALI lub poważna amputacja (MALE)		Chorzy z wynikiem 0.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	3 (-10; 15,3)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 1.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	21 (11,7; 30,5)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 2.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	6 (-5,5; 17,8)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 3-6.	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	31 (12,1; 49,2)	b/d	b/d	b/d
Zdarzenia CV i dot. kończyn – podgrupy analizowane wg ryzyka zgodnie z kryteriami REACH[#]													
COMPASS (Anand 2019)	MACE lub ALI lub poważna amputacja (MALE)	30	Chorzy bez wysokiego ryzyka	142 (3,1)	4 566	3,93	177 (3,9)	4 532	5,03	11 (1,6; 21,7)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z cechą wysokiego ryzyka	268 (5,8)	4 586	7,47	366 (8,0)	4 594	11,11	36 (20,8; 52,1)	b/d	b/d	b/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, punkt czasowy [mies.]	Podgrupa	RYW + ASA			PLC + ASA			n zdarzeń, którym udało się zapobiec (95% CI)**	RD (95% CI) [%]***	HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	K-M [%]*	n (%)	N	K-M [%]*				
	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI###		Chorzy bez wysokiego ryzyka	132 (2,9)	4 566	3,73	159 (3,5)	4 532	4,52	7,9 (-2,5; 18,4)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z cechą wysokiego ryzyka	247 (5,4)	4 586	6,82	337 (7,3)	4 594	10,21	33,9 (18,9; 48,9)	b/d	b/d	b/d
Zdarzenia CV i dot. kończyn – podgrupy analizowane wg ryzyka zgodnie z kryteriami CART##													
COMPASS (Anand 2019)	MACE lub ALI lub poważna amputacja (MALE)	30	Chorzy bez wysokiego ryzyka	107 (2,9)	3 717	3,58	134 (3,7)	3 662	4,60	10 (-1,1; 21,5)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z cechą wysokiego ryzyka	303 (5,6)	5 435	7,16	409 (7,5)	5 464	10,44	33 (18,8; 46,8)	b/d	b/d	b/d
	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI###		Chorzy bez wysokiego ryzyka	102 (2,7)	3 717	3,42	129 (3,5)	3 662	4,46	10,4 (-0,7; 21,5)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z cechą wysokiego ryzyka	277 (5,1)	5 435	6,55	367 (6,7)	5 464	9,33	27,8 (14,4; 41,2)	b/d	b/d	b/d

*wskaźnik ryzyka na dla okresu obserwacji 30 mies.

**zdarzenia, którym udało się zapobiec z zastosowaniem RYW + ASA w porównaniu z PLC + ASA; analizowano dla okresu obserwacji 30 mies. na 1 000 leczonych chorych

***analizowano dla okresu obserwacji 30 mies.

^zgodnie z oceną ryzyka klinicznego w skali CHADS-P₂A₂RC punkty przypisuje się w następujący sposób: 1 punkt dla zastoinowej niewydolności serca, nadciśnienia, wieku 65–74 lat, cukrzycy, aktywnego palenia tytoniu, choroby nerek i wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca; 2 punkty wiekowi ≥75 lat i PAD. Na podstawie wyników badań walidacyjnych chorych podzielono na 2 podgrupy – niskiego/umiarkowanego ryzyka (wynik 0–3 punkty) i wysokiego ryzyka (wynik ≥4 punkty), w których wynik ≥4 był związany ze szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia MACE i zgonu z dowolnej przyczyny

^na wynik w ramach skali CHA₂DS₂-VASc składają się: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (podwojony), cukrzyca, udar mózgu/przemijający atak niedokrwienny/choroba zakrzepowo-zatorowa (podwojone), choroba naczyniowa (przebyty MI, CAD lub blaszka miażdżycowa aorty), wiek 65–75 r.ż. i kategoria płci – płeć żeńska

^^na wynik w ramach skali CHADS₂ składają się: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar mózgu/przemijający atak niedokrwienny (podwojony)

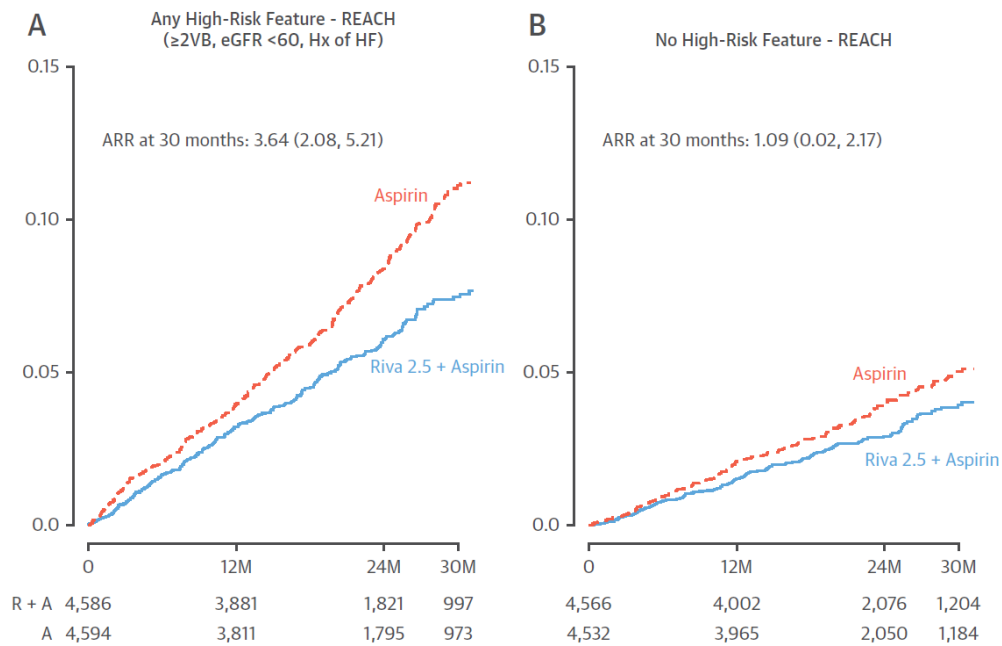
#czynniki ryzyka REACH: choroba naczyniowa dotykająca ≥2 lokalizacje w wywiadzie, HF w wywiadzie, mała wartość eGFR

##czynniki ryzyka CART: choroba naczyniowa dotykająca ≥2 lokalizacje, HF w wywiadzie, cukrzyca w wywiadzie

###pierwszorzędowy punkt końcowy

Rysunek 7.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń naczyniowych wśród chorych z cechą wysokiego ryzyka zgodnie z REACH (A) oraz bez tej cechy (B), przyjmujących RYW + ASA lub PLC + ASA po 30 mies. – randomizowana część badania COMPASS*

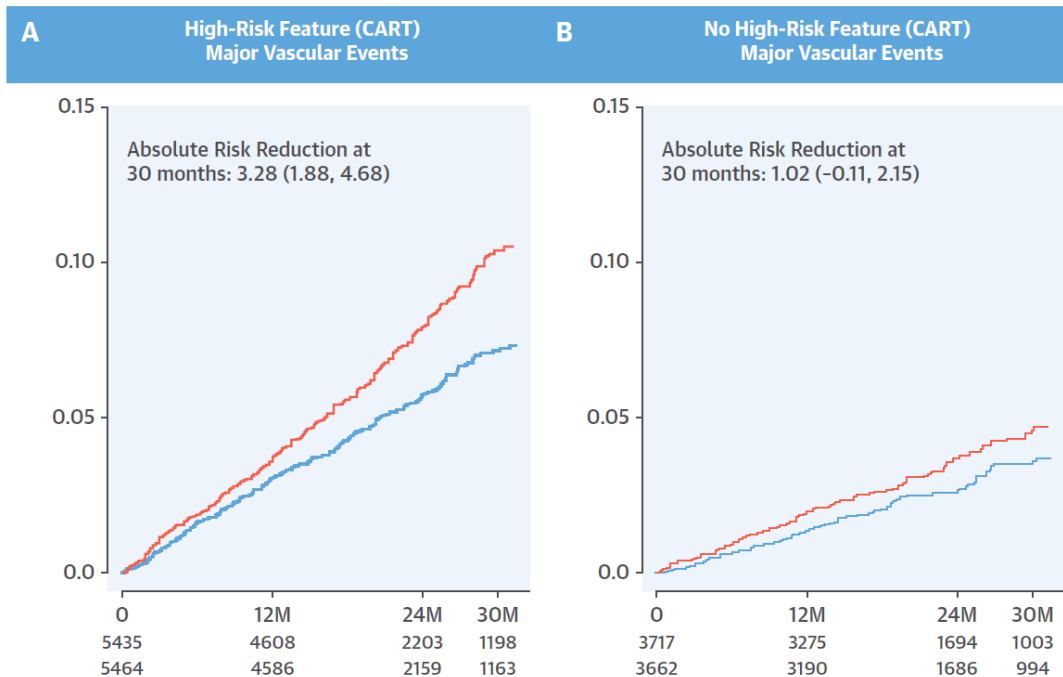


*resztkowe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV) jest oznaczone czerwoną linią (grupa ASA + PLC). Bezwzględna redukcja ryzyka jest oznaczona niebieską linią (grupa RYW + ASA)

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Anand 2019)

Rysunek 8.

Ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych wśród chorych z cechą wysokiego ryzyka zgodnie z CART (A) oraz bez tej cechy (B), przyjmujących RYW + ASA lub PLC + ASA po 30 mies. – randomizowana część badania COMPASS*

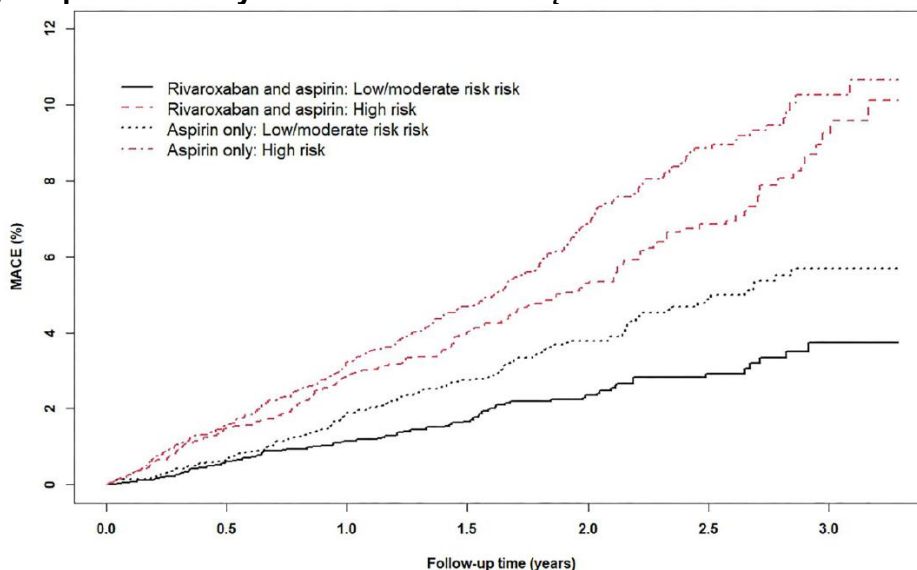


*ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (CV) jest oznaczone czerwoną linią (grupa ASA + PLC). Bezwzględna redukcja ryzyka jest oznaczona niebieską linią (grupa RYW + ASA)

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Anand 2019)

Rysunek 9.

Skumulowana częstość występowania MACE wg grup ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych ocenianego zgodnie z CHADS-P₂A₂RC* wśród chorych na przewlekły zespół wieńcowy – randomizowana część badania COMPASS



*zgodnie z oceną ryzyka klinicznego w skali CHADS-P₂A₂RC punkty przypisuje się w następujący sposób: 1 punkt dla zastoinowej niewydolności serca, nadciśnienia, wieku 65–74 r.ż., cukrzycy, aktywnego palenia tytoniu, choroby nerek i wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca; 2 punkty wiekowi ≥75 r.ż. i PAD. Na podstawie wyników badań walidacyjnych chorych podzielono na 2 podgrupy – niskiego/umiarkowanego ryzyka (wynik 0–3 punkty) i wysokiego ryzyka (wynik ≥4 punkty), w których wynik ≥4 był związany ze szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia MACE i zgonu z dowolnej przyczyny

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Würtz 2024)

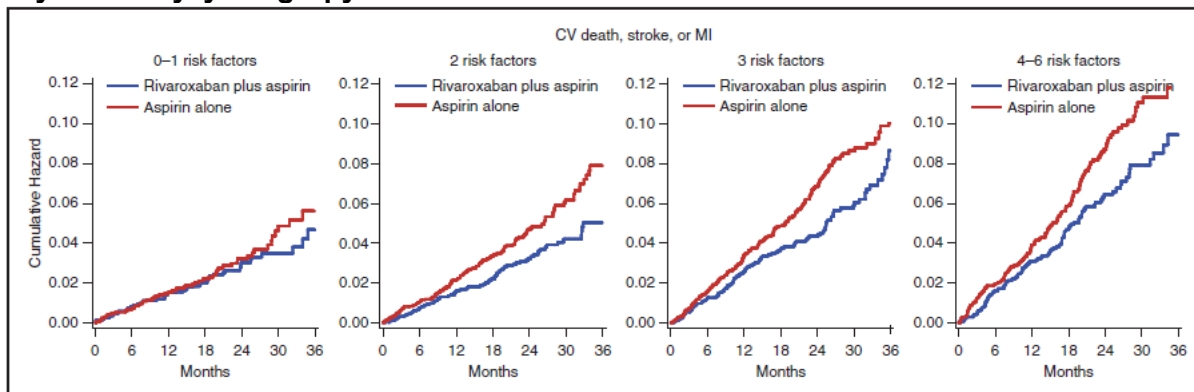
Dodatkowo **bezwzględna redukcja ryzyka związana ze stosowaniem RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA była obserwowana niezależnie od liczby obecnych czynników ryzyka** (obejmujących cukrzycę, aktualne palenie tytoniu, słabą kontrolę ciśnienia krwi na początku badania, najniższy poziom aktywności fizycznej na początku badania, najniższy lub najwyższy poziom BMI na początku badania i najwyższe stężenie całkowitego cholesterolu na początku badania). Częstość występowania zdarzeń niedokrwiennych była niższa u chorych przydzielonych losowo do grupy leczonej skojarzeniem rywaroksabanu i ASA w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie ASA. Najpóźniej różnica była obserwowana w grupie chorych z najmniejszą liczbą czynników ryzyka (tj. 0-1 czynniki ryzyka).

Ogólnie rzecz biorąc, wskaźniki zgonów z przyczyn CV, udarów, MI lub poważnych zdarzeń niepożądanych dot. kończyn (MALE) były wyższe w podgrupie chorych na PAD z współistniejącą CAD lub PAD bez CAD niż u chorych na samą CAD, niezależnie od liczby obecnych czynników ryzyka. U chorych z PAD wskaźnik zdarzeń niedokrwiennych zwiększał się wraz z liczbą czynników ryzyka, jednak korzystny wpływ stosowania rywaroksabanu w skojarzeniu z ASA był zachowany w każdej podgrupie chorych bez względu na liczbę czynników ryzyka.

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

Rysunek 10.

Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w zależności od liczby czynników ryzyka i grupy leczenia*



*liczba czynników ryzyka odnosi się do obecności: cukrzycy; aktualnego palenia tytoniu; słabej kontroli ciśnienia krwi na początku badania; najniższego poziom aktywności fizycznej na początku badania; najniższego lub najwyższego poziom BMI na początku badania i najwyższego poziom całkowitego cholesterolu na początku badania

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Vanassche 2020)

4.2. Długoterminowe przedłużenie badania COMPASS

Wyniki długoterminowej części badania COMPASS dla średniego okresu obserwacji wynoszącego 427,6 dni wskazują, że u chorych na przewlekłą CAD i/lub PAD przedłużone leczenie RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA w dawce 75–100 mg raz jest powiązane z podobną lub mniejszą częstością występowania punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego oraz poszczególnych składników tego punktu końcowego, a także zgonów z przyczyn innych niż CV, zgonów ogólnie, ostrego niedokrwienia kończyn oraz hospitalizacji, w porównaniu do randomizowanej fazy leczenia.

Wyniki otrzymane w tej fazie badania należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ włączeni do niej chorzy charakteryzowali się występowaniem niższego ryzyka w porównaniu do populacji w randomizowanej fazie badania COMPASS. Jednocześnie chorzy w długoterminowym przedłużeniu badania COMPASS byli kilka lat starsi w porównaniu do chorych włączanych do fazy randomizowanej i z tego względu można oczekiwać, że mogli być narażeni na większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych i krwawień.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 14.

Punkty końcowe związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zgonami i hospitalizacją – otwarte przedłużenie badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (SD) [dni]	RYW 2,5 mg + ASA		
			n (%*)	N	Wskaźnik/100 PY (95% CI)**
Zdarzenia CV					
<i>COMPASS LTOLE (Eikelboom 2022)</i>	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI – pierwszorzędowy punkt końcowy	427,6 (205,2)	353 (2,7)	12 964	2,35 (2,11; 2,61)
	Udar		94 (0,7)		0,62 (0,50; 0,76)
	MI		153 (1,2)		1,02 (0,86; 1,19)
	Niedokrwienie kończyn o ciężkim stopniu nasilenia		21 (0,2)		0,14 (0,09; 0,21)
Zgon					
<i>COMPASS LTOLE (Eikelboom 2022)</i>	Ogółem	427,6 (205,2)	282 (2,2)	12 964	1,87 (1,65; 2,10)
	Zgony z przyczyn CV		166 (1,3)		1,10 (0,94; 1,28)
	Zgony z przyczyn innych niż CV		116 (0,9)		0,77 (0,63; 0,92)
Hospitalizacja					
<i>COMPASS LTOLE (Eikelboom 2022)</i>	Ogółem	427,6 (205,2)	1 664 (12,8)	12 964	11,83 (11,27; 12,41)

*odsetki obliczono samodzielnie

**współczynnik częstości szacowany jako liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia, podzielona przez skumulowany czas ryzyka w populacji referencyjnej, gdzie podmiot nie był już zagrożony, kiedy wystąpiło już zdarzenie

Skuteczność interwencji badanej w porównaniu do PLC + ASA została potwierdzona również w analizie podgrup w zależności od leczenia, do którego chorzy byli pierwotnie zrandomizowani. W podgrupie chorych, którzy pierwotnie byli przydzieleni do grupy RYW + ASA, częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu była podobna w fazie randomizowanej oraz otwartej badania (wskaźnik częstości odpowiednio 2,27 i 2,47 na 100 PY). Natomiast u chorych pierwotnie przydzielonych do grupy PLC + ASA częstość występowania analizowanego punktu końcowego była niższa w otwartym przedłużeniu badania po zastosowaniu terapii RYW +ASA w porównaniu do fazy randomizowanej (wskaźnik częstości odpowiednio 2,12 i 2,98 na 100 PY).

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Tabela 15.

Wyniki związane z pierwszorzędnym punktem końcowym złożonym z zgonu z przyczyn CV, udaru i MI w badaniu COMPASS oraz jego przedłużeniu dla podgrup chorych podzielonych wg leczenia stosowanego w randomizowanej części badania

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [dni]	RYW 2,5 mg + ASA	
				N	Wskaźnik/100 PY (95% CI)*
Randomizowana część badania					
<i>COMPASS (Eikelboom 2017, Eikelboom 2022)</i>	Chorzy stosujący RYW 2,5 mg bid + ASA w randomizowanej części badania, którzy zostali zakwalifikowani do przedłużenia badania	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI – pierwszorzędowy punkt końcowy	b/d	4 399**	2,27 (2,12; 2,42)
	Chorzy stosujący PLC + ASA w randomizowanej części badania, którzy zostali zakwalifikowani do przedłużenia badania			4 273**	2,98 (2,81; 3,16)
Długoterminowe przedłużenie badania					
<i>COMPASS LTOL (Eikelboom 2022)</i>	Chorzy stosujący RYW 2,5 mg bid + ASA w randomizowanej części badania	Zgon z przyczyn CV, udar lub MI – pierwszorzędowy punkt końcowy	427,6 (205,2)	4 399	2,47 (2,06; 2,94)
	Chorzy stosujący PLC + ASA w randomizowanej części badania			4 273	2,12 (1,73; 2,57)

*współczynnik częstości szacowany jako liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia, podzielona przez skumulowany czas ryzyka w populacji referencyjnej, gdzie podmiot nie był już zagrożony, kiedy wystąpiło już zdarzenie; wskaźnik/100 PY (95% CI) raportowano w publikacji *Eikelboom 2022*

**chorzy, którzy po ukończeniu randomizowanej fazy badania przyjmowali RYW + ASA w badaniu *COMPASS LTOL*

4.3. Badanie **VOYAGER PAD**

Skuteczność RYW u chorych z chorobą tętnic obwodowych, którzy przeszli skuteczną rewaskularyzację oceniono w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu **VOYAGER PAD** (publikacja *Bonaca 2020*). Chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej rywaroksaban (2,5 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z ASA lub placebo w skojarzeniu z ASA. Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 28 miesięcy (IQR: 22; 34).

Dodatkowo w analizie uwzględniono dane z następujących publikacji, zawierających dodatkowe wyniki do badania **VOYAGER PAD**:

- *Hiatt 2020* – w której analizowano czy kłopidogrel modyfikuje skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu w badaniu **VOYAGER PAD**²¹;
- *Bauersachs 2021* – w której oceniono całkowite obciążenie zdarzeniami naczyniowymi u chorych z PAD po LER (rewaskularyzacja kończyn dolnych) i skuteczność małych dawek rywaroksabanu w odniesieniu do całkowitej liczby zdarzeń (pierwsze i kolejne zdarzenie);
- *Krantz 2021* – w której przedstawiono analizę wyników z badania **VOYAGER PAD** u chorych ≥ 75 r.ż.²²;
- *Berkowitz 2022* – której celem była ocena całkowitego obciążenia zakrzepowego tętnic i żył po LER w przypadku objawowej choroby tętnic obwodowych. Ocena całkowitych

²¹ Kłopidogrel jest powszechnie stosowany w skojarzeniu z ASA jako krótkotrwały lek po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej. Kłopidogrel stosowano u 51% chorych w badaniu; 49% nie przyjmowało kłopidogrelu, a u 17 (0,3%) nie można było ustalić, czy przyjmowali kłopidogrel w momencie randomizacji. Spośród chorych przyjmujących kłopidogrel, 1 658 zostało zrandomizowanych do rywaroksabanu, a 1 655 do placebo; spośród chorych nieprzyjmujących kłopidogrelu, 1 621 zostało do rywaroksabanu, a 1 613 do placebo. Mediana czasu stosowania kłopidogrelu była podobna w grupie badanej (29,0 dni; przedział międzykwartylowy, 25,0–49,5 dni) i kontrolnej (29,0 dni; przedział międzykwartylowy, 26,0–50,0 dni). Wśród chorych przydzielonych losowo do grupy rywaroksabanu, 59,6% przyjmowało kłopidogrel przez ≤ 30 dni, a wśród chorych przydzielonych losowo do grupy placebo plus ASA, 56,5% przyjmowało kłopidogrel przez ≤ 30 dni. Około 3,2% przyjmowało kłopidogrel przez > 180 dni

²² Zaawansowany wiek wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia i niekorzystnym stosunkiem korzyści do ryzyka w przewlekłej chorobie tętnic wieńcowych. Starszy wiek określono wstępnie jako ≥ 75 r.ż. przed zamknięciem bazy danych, co jest analogiczne do najwyższej grupy wiekowej określonej w badaniu *COMPASS*. Ogółem 1 330 (20%) z 6 564 chorych włączonych do badania **VOYAGER PAD** było w momencie randomizacji ≥ 75 r.ż. U chorych w wieku ≥ 75 r.ż. stwierdzono znacznie większą częstość występowania czynników ryzyka chorób układu krążenia, w tym nadciśnienia i przewlekłej choroby nerek.

tętnicznych i żylnych zdarzeń zakrzepowych, a nie tylko pierwszych zdarzeń, dostarcza pełniejszych informacji o obciążeniu chorobą i bezwzględnym wpływie leczenia. [Berkowitz 2022];

- *Canonico 2024* – w której analizowano bezpieczeństwo i skuteczność niskiej dawki RYW + ASA u wątych chorych po rewaskularyzacji kończyn dolnych w badaniu *VOYAGER PAD*. Chorzy wąty²³ są narażeni na zwiększone ryzyko zdarzeń niedokrwiennych i krwawienia;
- *Yuan 2024* – w której przeprowadzono ocenę stosunku korzyści i ryzyka, wykorzystując różnice we wskaźnikach częstości występowania zdarzeń między 2 metodami leczenia²⁴.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w ramach oceny skuteczności obejmował ostre niedokrwienie kończyn, poważną amputację z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Pozostałe (drugorzędowe) analizowane w badaniu punkty końcowe obejmowały:

- ostre niedokrwienie kończyny, dużą amputację z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca;
- nieplanowaną rewaskularyzację kończyny z powodu nawracającego niedokrwienia kończyny;
- hospitalizację z powodu zdarzenia wieńcowego lub obwodowego o charakterze zakrzepowym;
- ostre niedokrwienie kończyny, poważną amputację z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
- ostre niedokrwienie kończyny, poważną amputacją z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar z dowolnej przyczyny lub zgon z dowolnej przyczyny;

²³ Chorzy zostali sklasyfikowani jako wąty (ang. *fragile*) na podstawie wstępnie określonych kryteriów (wiek >75 r.ż. lub masa ciała ≤50 kg lub szacowany wyjściowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej <50 ml/min/1,73 m²). Ogółem 1 674 (25,5%) z 6 564 chorych przydzielonych losowo do grup w ramach badania *VOYAGER PAD* spełniało wstępnie określoną definicję bycia wątym (ang. *fragile*). U chorych z rozpatrywanej podgrupy częściej występowały czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby współistniejące, w tym nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca, choroba niedokrwienności serca, choroba tętnic szyjnych i wcześniejsza amputacja kończyny.

²⁴ Analiza pozwala na dokładniejsze ilościowe określenie kompromisu między korzyściami i ryzykiem

- zgon z dowolnej przyczyny;
- żylną chorobę zakrzepowo-zatorową.

W analizie przedstawiono także częstość występowania pierwszego i kolejnych zdarzeń naczyniowych.

Wyniki skuteczności przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.3.1. Pierwszorzędowy i drugorzędowe punkty końcowe

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący oceny skuteczności wystąpił u 15,5% chorych w grupie rywaroksabanu i u 17,8% chorych w grupie kontrolnej. Według oszacowań Kaplana-Meiera częstości występowania po 3 latach wynosiły odpowiednio 17,3% i 19,9%.

Redukcja ryzyka w grupie badanej wynosiła 15%, a różnica między grupami była istotna statystycznie (HR [95% CI] wynosił 0,85 [0,76; 0,96]; p-wartość = 0,009). U chorych na chorobę tętnic obwodowych, którzy przeszli skuteczną rewaskularyzację kończyny dolnej, rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA wiązał się zatem z istotnie mniejszą częstością występowania złożonego punktu końcowego obejmującego ostre niedokrwienie kończyn, poważne amputacje z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych niż ASA w monoterapii.

Częstość występowania pierwszych pięciu drugorzędowych punktów ocenianych hierarchicznie była istotnie niższa w populacji ogólnej w grupie rywaroksabanu niż w grupie placebo, w tym częstość nieplanowanej rewaskularyzacji kończyny z powodu nawracającego niedokrwienia. Częstość występowania zgonu z dowolnej przyczyny nie różniła się istotnie między grupą stosującą rywaroksaban w porównaniu do grupy kontrolnej (HR [95% CI] wynosił 1,08 [0,92; 1,27]; p = 0,34). Dlatego też, zgodnie z wcześniej określoną hierarchiczną procedurą testową, ocenę ostatniego drugorzędowego punktu końcowego (żylną chorobę zakrzepowo-zatorową) uznano za eksploracyjną.

Nie stwierdzono heterogeniczności wyników oceny skuteczności rywaroksabanu w skojarzeniu z ASA w porównaniu z samą ASA w odniesieniu do głównego punktu

końcowego w głównych podgrupach, w tym w grupach opartych na wieku, płci i czynnikach ryzyka sercowo-naczyniowego (szczegóły w Załączniku 12.3.1).

Ponieważ niektórzy chorzy przedwcześnie zaprzestali przyjmowanie badanego leku, przeprowadzono w badaniu również analizę skuteczności leczenia w populacji objętej analizą bezpieczeństwa, włączając zdarzenia od randomizacji do 2 dni po trwałym przerwaniu leczenia. Wyniki były zgodne z wynikami analizy dla populacji ITT.

Analiza w podgrupach

Analiza dla chorych otrzymujących kłopidogrel

W zakresie skuteczności odnotowano około 15% redukcję ryzyka w grupie RYW+ASA w pierwszorzędownym punkcie końcowym u chorych otrzymujących kłopidogrel (HR [95% CI]: 0,85 [0,71; 1,01]) i u chorych nieotrzymujących kłopidogrelu (HR [95% CI]: 0,86 [0,73; 1,01]) bez różnic istotnych statystycznie (p dla interakcji między podgrupami wynosiło 0,92). Podobnie, skuteczność rywaroksabanu w odniesieniu do poszczególnych składowych pierwszorzędownego i drugorzędowych punktów końcowych była spójna u chorych, którzy otrzymywali kłopidogrel i u chorych, którzy go nie otrzymywali.

Ostra zakrzepowa niedrożność tętnicy kończyny (ALI), jest głównym powodem stosowania leków przeciwzakrzepowych po interwencji naczyniowej. Ryzyko ALI znacząco zmniejszyło się w badaniu niezależnie od stosowania kłopidogrelu (z kłopidogrelem: HR [95% CI]: 0,63 [0,46; 0,86]; bez kłopidogrelu: HR [95% CI]: 0,70 [0,54; 0,92]; p dla interakcji wynosiło 0,62).

Skuteczność rywaroksabanu była widoczna niezależnie od stosowania kłopidogrelu w czasie pierwszych 30 dni po interwencji (z kłopidogrelem: HR [95% CI]: 0,45 [0,14; 1,46]; bez kłopidogrelu: HR [95% CI]: 0,48 [0,22; 1,01]; p dla interakcji = 0,93) i w czasie pierwszych 180 dni (z kłopidogrelem: HR [95% CI]: 0,47 [0,28; 0,81]; bez kłopidogrelu: HR [95% CI]: 0,60 [0,39; 0,92]; p dla interakcji = 0,49).

Dane z publikacji *Hiatt 2020* potwierdzają zatem, że krótki cykl leczenia kłopidogrelem nie wpływał na żaden z głównych ani drugorzędnych parametrów oceny skuteczności rywaroksabanu, w tym natychmiastowej korzyści z terapii RYW w zakresie zmniejszenia ryzyka ALI (szczegółowe dane w Załączniku 12.3.1). Dane te potwierdzają zasadność dodania

rywaroksabanu do ASA po rewaskularyzacji kończyny dolnej niezależnie od jednoczesnego stosowania kłopidogrelu, przy czym krótki okres leczenia kłopidogrelem (≤ 30 dni) wiąże się z mniejszym krwawieniem.

Analiza w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od bycia wątłym (ang. fragile)²⁵

Chorzy z PAD po rewaskularyzacji kończyn dolnych określani jako wątli są bardziej narażeni na powikłania niedokrwienne i krwawienie. Analiza w publikacji *Canonico 2024* wskazuje, że w grupie placebo wątli chorzy byli bardziej narażeni na wystąpienie pierwszorzędnego punktu końcowego w porównaniu z pozostałymi chorymi. Zgodnie z wnioskowaniem autorów publikacji *Canonico 2024* wpływ rywaroksabanu na wystąpienie pierwszorzędnego punktu końcowego nie był modyfikowany przez wątłość. W analizowanej populacji RYW zmniejsza ryzyko niedokrwienia niezależnie od występowania u chorych cech zgodnych z rozpatrywaną w badaniu definicją wątłości, przy czym różnica między grupami RYW a PLC była istotna statystycznie na korzyść RYW jedynie w podgrupie chorych nie wątłych.

Wstępnie określona analiza dla chorych stosujących leczenie (ang. *on treatment analysis*) wykazała istotną korzyść ze stosowania rywaroksabanu w porównaniu z placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności, niezależnie od statusu wątłości.

Autorzy badania wskazali także, że nie zaobserwowano modyfikacji efektu stosowania RYW w kontekście stosowanego kłopidogrelu u chorych wątłych w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego (p dla interakcji = 0,72) ani w przypadku MALE (p dla interakcji = 0,25).

Analiza w zależności od wieku chorych

W publikacji *Krantz 2021* przedstawiono analizę skuteczności RYW w zależności od wieku chorych. Chorzy ≥ 75 r.ż. z PAD są narażeni zarówno na zwiększone ryzyko zdarzeń niedokrwienych, jak i krwawienia po rewaskularyzacji.

²⁵ analiza wstępnie określonych podgrup

Pierwszorzędowy wynik skuteczności obejmujący ALI, poważną amputację o etiologii naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwiniowy lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych był konsekwentnie zmniejszany przez rywaroksaban +ASA zarówno u chorych w wieku ≥ 75 r.ż. [HR [95% CI]: 0,82 [0,64; 1,05] jak i u osób w wieku < 75 r.ż. (HR [95% CI]: 0,86 [0,75; 0,98]).

Korzyść ze stosowania rywaroksabanu u chorych w wieku ≥ 75 r.ż. była przede wszystkim spowodowana zmniejszeniem zdarzeń naczyniowych w obrębie kończyn, w tym ALI i występowaniem dużych amputacji o etiologii naczyniowej. Ogólnie rzecz biorąc, istniała spójność w zakresie wpływu rywaroksabanu na składowe pierwszorzędowego wyniku skuteczności, z wyjątkiem ALI, gdzie korzyść wydawała się być jeszcze większa u chorych w wieku ≥ 75 r.ż. w porównaniu do chorych w wieku < 75 r.ż. (HR [95% CI]: 0,74 [0,60; 0,93]).

Całkowite 3-letnie skumulowane wskaźniki zapadalności Kaplana-Meiera dla pierwszorzędowego punktu końcowego w ramach oceny skuteczności (23,4% dla ASA w porównaniu z 19,6% dla RYW+ASA) były wyższe u chorych w podeszłym wieku w porównaniu z chorych w wieku młodzieńczym. Wyniki analizy wskazują, że niskie dawki rywaroksabanu w połączeniu z ASA należy rozważyć w przypadku chorych z PAD po LER niezależnie od wieku chorych (uzupełniające dane przedstawiono w Załączniku 12.3.1).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.

Prawdopodobieństwo występowania pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w ramach oceny skuteczności w badaniu VOYAGER PAD – analiza ogółem oraz w podgrupach chorych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS		
				n (%)	K-M (%)*	N**	n (%)	K-M (%)*	N**				
Pierwszorzędowy punkt końcowy: ostre niedokrwienie kończyny, poważna amputacja z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych													
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Ogółem	Ogółem	28 (22; 34)	508 (15,5)	17,3	3 286	584 (17,8)	19,9	3 278	0,85 (0,76; 0,96)	TAK p=0,009		
VOYAGER PAD (Hiatt 2020)		Chorzy stosujący kłopidogrel		b/d (16,0)	b/d	b/d	b/d (18,3)	b/d	b/d	0,85 (0,71; 1,01)	NIE p=0,92^		
VOYAGER PAD (Hiatt 2020)		Chorzy niestosujący kłopidogrelu		b/d (18,7)	b/d	b/d	b/d (21,5)	b/d	b/d	0,86 (0,73; 1,01)			
VOYAGER PAD (Krantz 2021)		<75 r.ż.		391 (15,0)	16,73	b/d	446 (17,0)	19,02	b/d	0,86 (0,75; 0,98)		NIE# p=0,0265	
		≥75 r.ż.		117 (17,4)	19,64	b/d	138 (21,0)	23,44	b/d	0,82 (0,64; 1,05)	NIE p=0,058		
VOYAGER PAD (Canonico 2024)		Chorzy wątli (ang. <i>fragile</i>)		163 (19,5)	20,8	835	177 (21,1)	23,6	839	0,93 (0,75; 1,15)	NIE		
		Chorzy inni niż wątli		331 (14,2)	14,3	2 338	384 (16,5)	18,3	2 332	0,83 (0,72; 0,97)	TAK		
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)		Ostre niedokrwienie kończyny		Ogółem		155 (4,7)	5,2	3 286	227 (6,9)	7,8	3 278	0,67 (0,55; 0,82)	TAK
VOYAGER PAD (Krantz 2021)				<75 r.ż.##		141 (5,4)	5,94	b/d	186 (7,1)	7,93	b/d	0,74 (0,60; 0,93)	TAK p=0,0076

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS
				n (%)	K-M (%)*	N**	n (%)	K-M (%)*	N**		
		≥75 r.ż.		14 (2,1)	2,43	b/d	41 (6,2)	7,01	b/d	0,35 (0,19; 0,64)	TAK p=0,0004
VOYAGER PAD (<i>Canonico 2024</i>)		Chorzy wątli (ang. <i>fragile</i>)		27 (3,2)	2,2	835	56 (6,7)	7,4	839	0,50 (0,32; 0,79)	TAK
		Chorzy inni niż wątli		122 (5,2)	4,9	2 338	162 (6,9)	7,8	2 332	0,73 (0,58; 0,92)	TAK
VOYAGER PAD (<i>Bonaca 2020</i>)	Poważna amputacja z przyczyn naczyniowych	Ogółem		103 (3,1)	3,4	3 286	115 (3,5)	3,9	3 278	0,89 (0,68; 1,16)	NIE
VOYAGER PAD (<i>Krantz 2021</i>)		<75 r.ż.###		88 (3,4)	3,61	b/d	89 (3,4)	3,74	b/d	0,97 (0,73; 1,31)	NIE p=0,8625
		≥75 r.ż.		15 (2,2)	2,67	b/d	26 (4,0)	4,43	b/d	0,58 (0,31; 1,10)	NIE p=0,0907
VOYAGER PAD (<i>Bonaca 2020</i>)	Zawał mięśnia sercowego	Ogółem		131 (4,0)	4,6	3 286	148 (4,5)	5,2	3 278	0,88 (0,70; 1,12)	NIE
VOYAGER PAD (<i>Krantz 2021</i>)		<75 r.ż.####		91 (3,5)	4,05	b/d	113 (4,3)	5,04	b/d	0,80 (0,61; 1,06)	NIE p=0,1203
		≥75 r.ż.		40 (5,9)	6,49	b/d	35 (5,3)	5,95	b/d	1,10 (0,70; 1,74)	NIE p=0,6767
VOYAGER PAD (<i>Canonico 2024</i>)		Chorzy wątli (ang. <i>fragile</i>)		48 (5,7)	7,1	835	48 (5,7)	6,7	839	1,03 (0,60; 1,53)	NIE
		Chorzy inni niż wątli		76 (3,3)	3,8	2 338	93 (4,0)	4,6	2 332	0,81 (0,60; 1,10)	NIE
VOYAGER PAD (<i>Bonaca 2020</i>)		Ogółem		71 (2,2)	2,7	3 286	82 (2,5)	3,0	3 278	0,87 (0,63; 1,19)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS
				n (%)	K-M (%)*	N**	n (%)	K-M (%)*	N**		
VOYAGER PAD (Krantz 2021)	Udar niedokrwienny mózgu	<75 r.ż.&		55 (2,1)	2,52	b/d	61 (2,3)	2,81	b/d	0,91 (0,63; 1,31)	NIE p=0,5991
		≥75 r.ż.		16 (2,4)	3,44	b/d	21 (3,2)	3,84	b/d	0,74 (0,38; 1,42)	NIE p=0,3605
Chorzy wątli (ang. <i>fragile</i>)			24 (2,9)	3,1	835	25 (3,0)	3,7	839	0,96 (0,55; 1,69)	NIE	
Chorzy inni niż wątli			44 (1,9)	2,4	2 338	53 (2,3)	2,7	2 332	0,82 (0,55; 1,23)	NIE	
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	Ogółem		199 (6,1)	7,1	3 286	174 (5,3)	6,4	3 278	1,14 (0,93; 1,40)	NIE
VOYAGER PAD (Krantz 2021)		<75 r.ż.&&		134 (5,1)	6,09	b/d	116 (4,4)	5,48	b/d	1,15 (0,90; 1,48)	NIE p=0,2548
		≥75 r.ż.		65 (9,7)	10,92	b/d	58 (8,8)	10,32	b/d	1,11 (0,77; 1,58)	NIE p=0,5798
VOYAGER PAD (Canonico 2024)		Chorzy wątli (ang. <i>fragile</i>)		86 (10,3)	11,3	835	72 (8,6)	10,1	839	1,21 (0,88; 1,66)	NIE
		Chorzy inni niż wątli		110 (4,7)	5,0	2 338	97 (4,2)	5,2	2 332	1,13 (0,86; 1,48)	NIE
VOYAGER PAD (Canonico 2024)		MACE	Chorzy wątli (ang. <i>fragile</i>)		128 (15,3)	17,4	835	119 (14,2)	16,2	839	1,10 (0,86; 1,42)
	Chorzy inni niż wątli			201 (8,6)	10,2	2 338	213 (9,1)	10,6	2 332	0,93 (0,77; 1,13)	NIE
VOYAGER PAD (Canonico 2024)	MALE	Chorzy wątli (ang. <i>fragile</i>)		44 (5,3)	6,2	835	78 (9,3)	10,4	839	0,58 (0,40; 0,84)	TAK p=0,002

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS
				n (%)	K-M (%)*	N**	n (%)	K-M (%)*	N**		
	Duża amputacja	Chorzy inni niż wąтли		166 (7,1)	7,9	2 338	201 (8,6)	9,5	2 332	0,80 (0,65; 0,98)	TAK p=0,031
		Chorzy wąтли (ang. <i>fragile</i>)		25 (3,0)	3,4	835	35 (4,2)	4,7	839	0,74 (0,45; 1,24)	NIE
		Chorzy inni niż wąтли		75 (3,2)	2,7	2 338	76 (3,3)	3,5	2 332	0,97 (0,70; 1,33)	NIE
	Nieplanowana rewaskularyzacja kończyny	Chorzy wąтли (ang. <i>fragile</i>)		156 (18,7)	29,1	835	166 (19,8)	32,4	839	0,97 (0,78; 1,21)	NIE
		Chorzy inni niż wąтли		402 (17,2)	26,2	2 338	465 (19,9)	29,6	2 332	0,85 (0,74; 0,97)	TAK
Pierwszorzędowy punkt końcowy: ostre niedokrwienie kończyny, poważna amputacja z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – wyniki dla chorych stosujących leczenie***											
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Ogółem	Ogółem	28 (22; 34)	335 (10,3)	13,5	3 286	448 (13,8)	17,3	3 278	0,75 (0,65; 0,86)	TAK p=0,0001
VOYAGER PAD (Canonico 2024)		Chorzy wąтли (ang. <i>fragile</i>)		97 (b/d)	13,5	b/d	135 (b/d)	22,6	b/d	0,76 (0,59; 0,99)	TAK
		Chorzy inni niż wąтли		229 (b/d)	10,9	b/d	297 (b/d)	13,6	b/d	0,75 (0,63; 0,89)	TAK
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Ostre niedokrwienie kończyny	Ogółem		124 (3,8)	4,8	3 286	195 (6,0)	7,3	3 278	0,64 (0,51; 0,80)	TAK
VOYAGER PAD (Canonico 2024)		Chorzy wąтли (ang. <i>fragile</i>)		20 (b/d)	1,8	b/d	51 (b/d)	7,7	b/d	0,42 (0,25; 0,71)	TAK
		Chorzy inni niż wąтли	99 (b/d)	4,2	b/d	137 (b/d)	6,1	b/d	0,71 (0,55; 0,92)	TAK	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS
				n (%)	K-M (%)*	N**	n (%)	K-M (%)*	N**		
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Poważna amputacja z przyczyn naczyniowych	Ogółem		52 (1,6)	2,1	3 286	66 (2,0)	2,6	3 278	0,80 (0,56; 1,15)	NIE
VOYAGER PAD (Canonico 2024)		Chorzy wątli (ang. <i>fragile</i>)		12 (b/d)	1,7	b/d	20 (b/d)	4,0	b/d	0,65 (0,32; 1,33)	NIE
		Chorzy inni niż wątli		40 (b/d)	1,5	b/d	45 (b/d)	1,9	b/d	0,88 (0,57; 1,35)	NIE
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Zawał mięśnia sercowego	Ogółem		82 (2,5)	3,4	3 286	111 (3,4)	4,5	3 278	0,75 (0,56; 1,00)	n/o
VOYAGER PAD (Canonico 2024)		Chorzy wątli (ang. <i>fragile</i>)		31 (b/d)	6,1	b/d	37 (b/d)	7,5	b/d	0,90 (0,56; 1,45)	NIE
		Chorzy inni niż wątli		48 (b/d)	3,2	b/d	69 (b/d)	3,0	b/d	0,69 (0,48; 1,00)	NIE
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Udar niedokrwienny mózgu	Ogółem		49 (1,5)	2,2	3 286	62 (1,9)	2,5	3 278	0,80 (0,55; 1,17)	NIE
VOYAGER PAD (Canonico 2024)		Chorzy wątli (ang. <i>fragile</i>)		18 (b/d)	1,9	b/d	18 (b/d)	3,2	b/d	1,06 (0,55; 2,05)	NIE
		Chorzy inni niż wątli		30 (b/d)	1,7	b/d	41 (b/d)	2,1	b/d	0,72 (0,45; 1,16)	NIE
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	Ogółem		79 (2,4)	3,7	3 286	87 (2,7)	4,0	3 278	0,92 (0,68; 1,25)	NIE
VOYAGER PAD (Canonico 2024)		Chorzy wątli (ang. <i>fragile</i>)		32 (b/d)	3,8	b/d	30 (b/d)	4,0	b/d	1,15 (0,70; 1,90)	NIE
		Chorzy inni niż wątli		47 (b/d)	2,8	b/d	54 (b/d)	3,7	b/d	0,87 (0,59; 1,28)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS
				n (%)	K-M (%)*	N**	n (%)	K-M (%)*	N**		
VOYAGER PAD (<i>Canonico 2024</i>)	MACE	Chorzy wąтли (ang. <i>fragile</i>)		74 (b/d)	10,9	b/d	82 (b/d)	13,6	b/d	0,97 (0,71; 1,33)	NIE
		Chorzy inni niż wąтли		119 (b/d)	7,4	b/d	151 (b/d)	8,0	b/d	0,78 (0,61; 0,99)	TAK
	MALE	Chorzy wąтли (ang. <i>fragile</i>)		27 (b/d)	2,8	b/d	62 (b/d)	10,4	b/d	0,47 (0,30; 0,74)	TAK
		Chorzy inni niż wąтли		122 (b/d)	4,9	b/d	158 (b/d)	6,9	b/d	0,76 (0,60; 0,96)	TAK
Drugorzędowe punkty końcowe											
VOYAGER PAD (<i>Bonaca 2020</i>)	Ostre niedokrwienie kończyny, poważna amputacja z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca	Ogółem	28 (22; 34)	433 (13,2)	14,7	3 286	528 (16,1)	18,2	3 278	0,80 (0,71; 0,91)	TAK p<0,001
<75 r.ż. ^{^^}		339 (13,0)		14,43	b/d	405 (15,5)	17,44	b/d	0,82 (0,71; 0,95)	TAK p=0,0068	
VOYAGER PAD (<i>Krantz 2021</i>)		≥75 r.ż.		94 (14,0)	15,63	b/d	123 (18,7)	21,24	b/d	0,74 (0,57; 0,97)	TAK p=0,0310
VOYAGER PAD (<i>Bonaca 2020</i>)		Nieplanowana rewaskularyzacja kończyny z powodu		Ogółem	584 (17,8)	20,0	3 286	655 (20,0)	22,5	3 278	0,88 (0,79; 0,99)
VOYAGER PAD (<i>Krantz 2021</i>)		<75 r.ż. ^{^^^}		479 (18,3)	20,58	b/d	544 (20,8)	23,30	b/d	0,87 (0,77; 0,99)	TAK p=0,0301

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS
				n (%)	K-M (%)*	N**	n (%)	K-M (%)*	N**		
	nawracającego niedokrwienia kończyny	≥75 r.ż.		105 (15,6)	17,73	b/d	111 (16,9)	19,31	b/d	0,93 (0,71; 1,22)	NIE p=0,6007
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)		Ogółem		262 (8,0)	8,7	3 286	356 (10,9)	12,1	3 278	0,72 (0,62; 0,85)	TAK p<0,001
VOYAGER PAD (Krantz 2021)	Hospitalizacja z powodu zdarzenia wieńcowego lub obwodowego o charakterze zakrzepowym	<75 r.ż. ^β		218 (8,3)	9,10	b/d	288 (11,0)	12,21	b/d	0,74 (0,62; 0,88)	TAK p=0,0008
		≥75 r.ż.		44 (6,5)	7,01	b/d	68 (10,4)	11,48	b/d	0,64 (0,44; 0,94)	TAK p=0,0211
VOYAGER PAD (Canonico 2024)		Chorzy wątli (ang. <i>fragile</i>)		62 (7,4)	36,5	835	98 (11,7)	43,1	839	0,65 (0,47; 0,89)	TAK
		Chorzy inni niż wątli		189 (8,1)	37,9	2 338	245 (10,5)	40,5	2 332	0,75 (0,62; 0,91)	TAK
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)		Ostre niedokrwienie kończyny, poważna amputacja z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z dowolnej przyczyny	Ogółem		614 (18,7)	20,6	3 286	679 (20,7)	23,2	3 278	0,89 (0,79; 0,99)
		<75 r.ż. ^{ββ}		465 (17,8)	19,55	b/d	512 (19,5)	21,74	b/d	0,89 (0,78; 1,01)	NIE p=0,0624
VOYAGER PAD (Krantz 2021)		≥75 r.ż.		149 (22,1)	24,85	b/d	167 (25,4)	29,06	b/d	0,86 (0,69; 1,08)	NIE p=0,1892
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Ostre niedokrwienie kończyny, poważna amputacja z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar z dowolnej przyczyny			514 (15,6)	17,5	3 286	588 (17,9)	20,1	3 278	0,86 (0,76; 0,96)	TAK p=0,01

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS
				n (%)	K-M (%)*	N**	n (%)	K-M (%)*	N**		
	przyczyny lub zgon z dowolnej przyczyny										
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Zgon z dowolnej przyczyny	Ogółem		321 (9,8)	11,1	3 286	297 (9,1)	10,9	3 278	1,08 (0,92; 1,27)	NIE p=0,34
VOYAGER PAD (Krantz 2021)		<75 r.ż. ^{βββ}		221 (8,5)	9,64	b/d	198 (7,6)	9,18	b/d	1,12 (0,92; 1,35)	NIE p=0,2652
		≥75 r.ż.		100 (14,9)	16,66	b/d	99 (15,1)	17,88	b/d	0,99 (0,75; 1,31)	NIE p=0,9617
VOYAGER PAD (Canonico 2024)		Chorzy wątli (ang. <i>fragile</i>)		135 (16,2)	18,6	835	119 (14,2)	16,6	839	1,15 (0,90; 1,48)	NIE
		Chorzy inni niż wątli		175 (7,5)	7,1	2 338	164 (7,0)	8,7	2 332	1,06 (0,86; 1,31)	NIE
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)		Żyłna choroba zakrzepowozatorowa	Ogółem		25 (0,8)	0,8	3 286	41 (1,3)	1,7	3 278	0,61 (0,37; 1,00)
VOYAGER PAD (Krantz 2021)	<75 r.ż.*			18 (0,7)	0,75	b/d	29 (1,1)	1,52	b/d	0,63 (0,35; 1,13)	n/d p=0,1163
	≥75 r.ż.			7 (1,0)	0,88	b/d	12 (1,8)	2,26	b/d	0,63 (0,25; 1,59)	n/d p=0,3214
VOYAGER PAD (Canonico 2024)	Chorzy wątli (ang. <i>fragile</i>)			7 (0,8)	1,0	835	15 (1,8)	1,3	839	0,49 (0,20; 1,21)	NIE
	Chorzy inni niż wątli			17 (0,7)	0,6	2 338	25 (1,1)	1,6	2 332	0,68 (0,37; 1,26)	NIE

*oszacowania Kaplana-Meiera na przestrzeni 3 lat wskazane przez autorów badania

**dane dotyczące punktów końcowych w ramach oceny skuteczności dotyczą populacji ITT

***ang. *on treatment analysis*

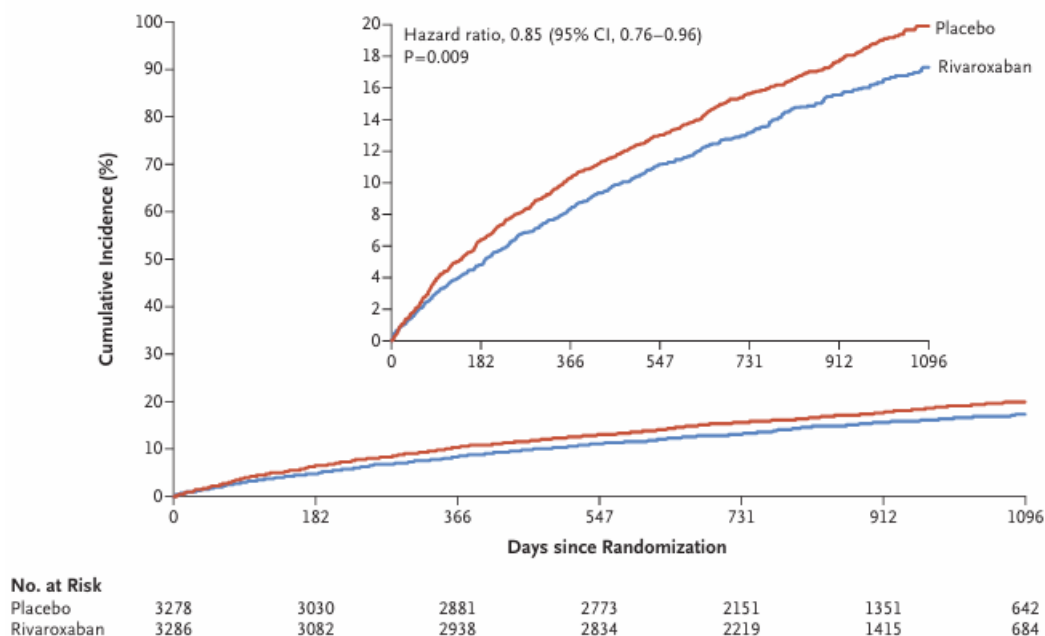
^dla interakcji

#p-wartość dla interakcji 0,8314

##p-wartość dla interakcji 0,0193 (istotne)

###p-wartość dla interakcji 0,1724
p-wartość dla interakcji 0,2131
&p-wartość dla interakcji 0,6142
&&p-wartość dla interakcji 0,8656
^p-wartość dla interakcji 0,5825
^^p-wartość dla interakcji 0,6736
βp-wartość dla interakcji 0,5089
ββp-wartość dla interakcji 0,8953
βββp-wartość dla interakcji 0,5379
¥p-wartość dla interakcji 0,8910

Rysunek 11.
Skumulowana częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w badaniu VOYAGER PAD*



*pierwszorzędowy wynik skuteczności obejmował ostre niedokrwienie kończyn, poważną amputację z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dodatkowy wykres pokazuje te same dane na rozwiniętej osi Y
Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja *Bonaca 2020*)

4.3.2. Analiza zdarzeń naczyniowych i zakrzepowych

Dane z publikacji *Bauersachs 2021* wskazują, że chorzy z PAD poddawani LER pomimo standardowej dostępnej terapii medycznej są narażeni na wysokie ryzyko niekorzystnych zdarzeń w obrębie kończyn i zdarzeń sercowo-naczyniowych, ze szczególnie dużym obciążeniem, gdy bierze się pod uwagę całkowitą liczbę zdarzeń. Profil ryzyka u chorych z objawową PAD jest w przeważającej mierze determinowany przez niekorzystne zdarzenia kończynowe, szczególnie po LER, w tym ostre niedokrwienie kończyny, dużą amputację naczyniową i nawracającą rewaskularyzację.

W badaniu VOYAGER PAD liczba zdarzeń pierwszorzędowych była większa niż całkowita liczba pierwszych zdarzeń pierwszorzędowych. Dane przedstawione poniżej wskazują, że RYW w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie stosowany z ASA w porównaniu z ASA w monoterapii zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego niekorzystnego zdarzenia

kończynowego i sercowo-naczyniowego, a nawet powoduje większą całkowitą korzyść, gdy bierze się pod uwagę wszystkie zdarzenia.

Częstość występowania zdarzeń naczyniowych według zdarzenia porządkowego, pogrupowane według głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, głównych niekorzystnych zdarzeń w obrębie kończyn, innych zdarzeń obwodowych lub zgonów nienaczyniowych, podsumowano w tabeli poniżej. Odnotowano w badaniu 4 714 całkowitych zdarzeń naczyniowych, co stanowi ponad dwukrotność liczby pierwszych zdarzeń (2 301). Łącznie podobna liczba głównych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wystąpiła w każdej grupie (426 dla rywaroksabanu, 430 dla placebo), tak więc różnica między grupami leczonymi w całkowitej liczbie zdarzeń wynikała głównie ze zdarzeń obwodowych. Po normalizacji względem czasu obserwacji współczynniki częstości występowania drugiego i trzeciego zdarzenia były wielokrotnością współczynnika częstości występowania pierwszego zdarzenia w obu grupach leczonych.

Biorąc pod uwagę całkowitą liczbę zdarzeń naczyniowych, RYW w porównaniu do grupy kontrolnej wykazał redukcję ryzyka tych zdarzeń w okresie 3 lat o 19% u chorych wąтли. Podobne wyniki uzyskano w podgrupie chorych innych niż wąтли.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej. Uzupełniające analizy przedstawiono w Załączniku 12.3.1.

Tabela 17.

Częstość występowania pierwszego i kolejnych zdarzeń naczyniowych oraz zgonów pozanaczyniowych^{^*}

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (IQR) [lata]	RYW + ASA			PLC + ASA		
				n (%)	Liczba zdarzeń/100 PY (95% CI)	N	n (%)	Liczba zdarzeń/100 PY (95% CI)	N
Pierwsze zdarzenie									
VOYAGER PAD (Bauersachs 2021)	Naczyniowe	Ogółem	2,5 (2,0; 3,0)	1 120 (34,1)	17,4 (16,4; 18,5)	3 286	1,181 (36,0)	18,7 (17,6; 19,7)	3 278
		MACE* ogółem		263 (8,0)	4,1 (3,6; 4,6)		258 (7,9)	4,1 (3,6; 4,6)	
		MACE* prowadzące do zgonu		108 (3,3)	1,7 (1,4; 2,0)		79 (2,4)	1,2 (1,0; 1,6)	
		MACE* nieprowadzące do zgonu		155 (4,7)	2,4 (2,0; 2,8)		179 (5,5)	2,8 (2,4; 3,3)	
		MALE**		148 (4,5)	2,3 (1,9; 2,7)		203 (6,2)	3,2 (2,8; 3,7)	
		Inne zdarzenie naczyniowe***		709 (21,6)	11,0 (10,2; 11,9)		720 (22,0)	11,4 (10,6; 12,2)	
	Zgon z przyczyn innych niż naczyniowe	77 (2,3)		1,2 (0,9; 1,5)	75 (2,3)		1,2 (0,9; 1,5)		
VOYAGER PAD (Berkowitz 2022)	Całkowite zdarzenia zakrzepowe [#]			407	b/d		522	b/d	
Drugie zdarzenie									
	Naczyniowe	Ogółem	2,5 (2,0; 3,0)	499 (49,3)	49,5 (45,2; 54,0)	1 012	593 (53,8)	62,0 (57,2; 67,2)	1 102

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (IQR) [lata]	RYW + ASA			PLC + ASA		
				n (%)	Liczba zdarzeń/100 PY (95% CI)	N	n (%)	Liczba zdarzeń/100 PY (95% CI)	N
VOYAGER PAD (Bauersachs 2021)	MACE* ogółem			80 (7,9)	7,9 (6,3; 9,9)		98 (8,9)	10,3 (8,3; 12,5)	
	MACE* prowadzące do zgonu			48 (4,7)	4,8 (3,5; 6,3)		51 (4,6)	5,3 (4,0; 7,0)	
	MACE* nieprowadzące do zgonu			32 (3,2)	3,2 (2,2; 4,5)		47 (4,3)	4,9 (3,6; 6,5)	
	MALE**			53 (5,2)	5,3 (3,9; 6,9)		71 (44,9)	7,4 (5,8; 9,4)	
	Inne zdarzenie naczyniowe***			366 (36,2)	36,3 (32,7; 40,2)		424 (38,5)	44,4 (40,2; 48,8)	
Zgon z przyczyn innych niż naczyniowe			30 (3,0)	3,0 (2,0; 4,2)	25 (2,3)	2,6 (1,7; 3,9)			
VOYAGER PAD (Berkowitz 2022)	Całkowite zdarzenia zakrzepowe##			128	b/d	405	156	b/d	520
Trzecie zdarzenie									
VOYAGER PAD (Bauersachs 2021)	Naczyniowe	Ogółem	2,5 (2,0; 3,0)	249 (55,2)	76,9 (67,6; 87,0)	451	293 (54,1)	71,4 (63,5; 80,1)	542
		MACE* ogółem		34 (7,5)	10,5 (7,3; 14,7)		36 (6,6)	8,8 (6,1; 12,2)	
		MACE* prowadzące do zgonu		17 (3,8)	5,2 (3,1; 8,4)		19 (3,5)	4,6 (2,8; 7,2)	
		MACE* nieprowadzące do zgonu		17 (3,8)	5,2 (3,1; 8,4)		17 (3,1)	4,1 (2,4; 6,6)	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (IQR) [lata]	RYW + ASA			PLC + ASA		
				n (%)	Liczba zdarzeń/100 PY (95% CI)	N	n (%)	Liczba zdarzeń/100 PY (95% CI)	N
	MALE**			51 (11,3)	15,7 (11,7; 20,7)		58 (10,7)	14,1 (10,7; 18,3)	
	Inne zdarzenie naczyniowe***			164 (36,4)	50,6 (43,2; 59,0)		199 (36,7)	48,5 (42,0; 55,7)	
	Zgon z przyczyn innych niż naczyniowe			5 (1,1)	1,5 (0,5; 3,6)		15 (2,8)	3,7 (2,0; 6,0)	
	Całkowite zdarzenia zakrzepowe####			65	b/d		b/d	94	
Czwarte i kolejne zdarzenie^{xy}									
VOYAGER PAD (Bauersachs 2021)	Naczyniowe	Ogółem	2,5 (2,0; 3,0)	318	b/d	3 286	461	b/d	3 278
		MACE* ogółem		49			38		
		MACE* prowadzące do zgonu		26			25		
		MACE* nieprowadzące do zgonu		23			13		
		MALE**		67			107		
		Inne zdarzenie naczyniowe***		202			316		
		Zgon z przyczyn innych niż naczyniowe		10			8		

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana (IQR) [lata]	RYW + ASA			PLC + ASA				
				n (%)	Liczba zdarzeń/100 PY (95% CI)	N	n (%)	Liczba zdarzeń/100 PY (95% CI)	N		
Ogółem**											
VOYAGER PAD (Bauersachs 2021)	Naczyniowe	Ogółem		2,5 (2,0; 3,0)	2 186	b/d	3 286	2 528	b/d	3 278	
		MACE* ogółem			426			430			
		MACE* prowadzące do zgonu			199			174			
		MACE* nieprowadzące do zgonu			227			256			
		MALE**			319			439			
		Inne zdarzenie naczyniowe***	Ogółem		1 441			1 659			
			Rewaskularyzacja obwodowa		ogółem			1 416			1 618
					Kończyna indeksowa			894			1 057
					Kończyna przeciwna			522			561
			VTE		25			41			
		Zdarzenia z pierwszorzędowego punktu końcowego	Ogółem		745			869			
			Ostre niedokrwienie kończyn		202			306			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy			OBS, mediana (IQR) [lata]	RYW + ASA			PLC + ASA		
					n (%)	Liczba zdarzeń/100 PY (95% CI)	N	n (%)	Liczba zdarzeń/100 PY (95% CI)	N
			Duża amputacja z przyczyn naczyniowych		117			133		
			Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem		152			170		
			Nieśmiertelny udar niedokrwienny		75			86		
			Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych		199			174		
			Zgon z przyczyn innych niż naczyniowe		122			123		
VOYAGER PAD (Canonico 2024)	Całkowita liczba zdarzeń naczyniowych (w tym nawracających)	Chorzy wątli (ang. <i>fragile</i>) ^{^^β}		b/d	82,1 ^{^^^}	835	b/d	99,3 ^{^^^}	839	
		Chorzy inni niż wątli ^{^^ββ}		b/d	70,4 ^{^^^}	2 338	b/d	81,6 ^{^^^}	2 332	

^{*}odstąpiono od obliczeń OR i RD oraz IS z uwagi na brak wartości p wskazanej w publikacji przez autorów badania [w badaniu autorzy nie obliczali istotności da porównań między grupami]

[¥]liczba zdarzeń (poglądowo)

[^]drugie zdarzenie odzwierciedla liczbę chorych z pierwszym zdarzeniem zakończonym zgonem. Trzecie zdarzenie odzwierciedla liczbę chorych z drugim zdarzeniem zakończonym zgonem

^{^^}podgrupa

^{^^^}liczba zdarzeń/100 chorych

^βHR (95% CI) dla porównania między grupami badanymi: 0,81 (0,68; 0,98); p=0,026

^{ββ}HR (95% CI) dla porównania między grupami badanymi: 0,90 (0,81; 1,00); p=0,044

^{*}Główne niekorzystne zdarzenie sercowo-naczyniowe: niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udar niedokrwienny mózgu lub zgon naczyniowy

^{**}Główne niekorzystne zdarzenie w obrębie kończyny: ostre niedokrwienie kończyny lub poważna amputacja z przyczyn naczyniowych

***Rewaskularyzacja obwodowa lub żylna zdarzenie zakrzepowo-zatorowe

#liczba zdarzeń; w tym odpowiednio 405 zdarzeń nieprowadzących do zgonu i 2 zdarzenia śmiertelne w grupie RYW oraz 520 zdarzeń nieprowadzących do zgonu i 2 zdarzenia śmiertelne w grupie PLC

liczba zdarzeń; w tym odpowiednio 108 zdarzeń nieprowadzących do zgonu i 20 zdarzenia śmiertelne w grupie RYW oraz 130 zdarzeń nieprowadzących do zgonu i 26 zdarzenia śmiertelne w grupie PLC

###liczba zdarzeń; trzecie i kolejne zdarzenie; w tym odpowiednio 58 zdarzeń nieprowadzących do zgonu i 7 zdarzenia śmiertelne w grupie RYW oraz 86 zdarzeń nieprowadzących do zgonu i 8 zdarzenia śmiertelne w grupie PLC

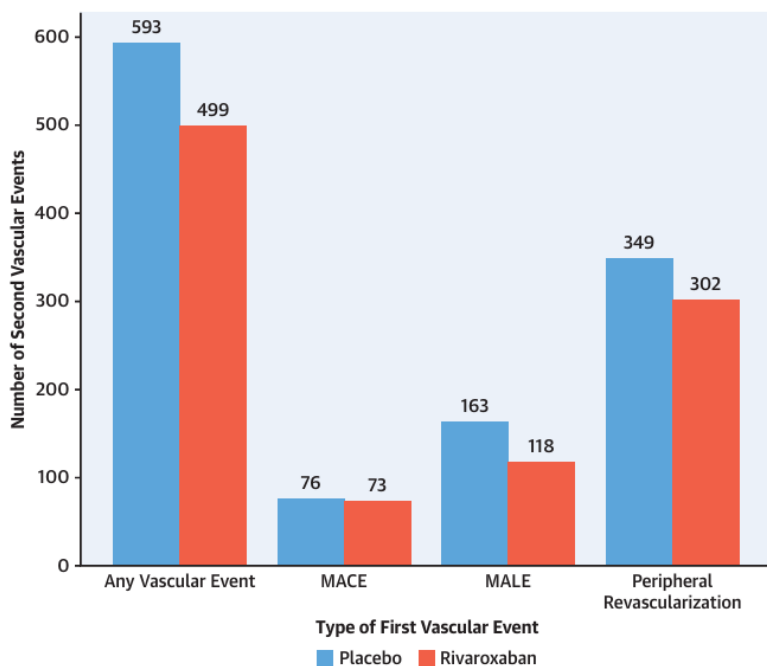
Aby zbadać możliwe różnice w ryzyku wystąpienia drugiego zdarzenia naczyniowego według rodzaju pierwszego zdarzenia nieprowadzącego do zgonu, przeanalizowano w badaniu VOYAGER PAD częstość występowania drugich zdarzeń według podkategorii pierwszego zdarzenia.

Podczas gdy częstość występowania drugich zdarzeń naczyniowych wśród chorych z pierwszym zdarzeniem nieprowadzącym do zgonu była ogólnie wysoka, większość (60%) drugich zdarzeń wystąpiła u chorych, którzy przeszli rewaskularyzację obwodową. Ponadto chorzy z pierwszym poważnym zdarzeniem niepożądanym w obrębie kończyny mieli wysoki wskaźnik późniejszej rewaskularyzacji obwodowej. Wśród 148 chorych w grupie rywaroksabanu i 203 chorych w grupie placebo z pierwszym poważnym zdarzeniem niepożądanym w obrębie kończyny, odpowiednio 96 chorych (64,9%) i 138 chorych (68,0%) miało rewaskularyzację obwodową jako drugie zdarzenie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 12.

Częstość występowania drugiego zdarzenia naczyniowego według rodzaju pierwszego zdarzenia naczyniowego nieprowadzącego do zgonu*



*Większość (60%) drugich zdarzeń wystąpiła u chorych, u których wykonano pierwszą rewaskularyzację obwodową

Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Bauersachs 2021)

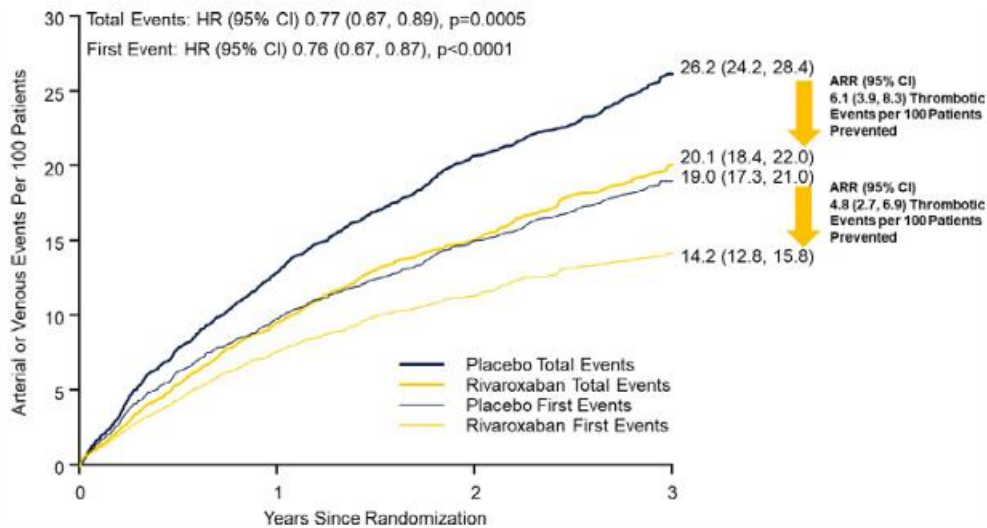
Według danych z publikacji *Berkowitz 2022*, spośród 1 372 wszystkich zdarzeń zakrzepowych, 600 wystąpiło w grupie rywaroksabanu, a 772 w grupie placebo. W podkategoriach zdarzeń zakrzepowych tętnicznych i żylnych, w grupie leczonej RYW+ASA wystąpiło konsekwentnie mniej zdarzeń każdego typu.

Rywaroksaban zmniejszył wskaźnik pierwszych zdarzeń zakrzepowych tętnicznych i żylnych o 24%, co daje bezwzględną redukcję ryzyka (ARR) wynoszącą 1,7 zdarzeń na 100 pacjentolat i zmniejszył całkowity wskaźnik zdarzeń zakrzepowych tętnicznych i żylnych o 23%, co daje ARR wynoszącą 2,4 zdarzeń na 100 pacjentolat. Skumulowana częstość występowania pierwszych i całkowitych zdarzeń zakrzepowych tętnic i żył u chorych przydzielonych do grupy leczonej rywaroksabanem wynosiła odpowiednio 14,2 (95% CI: 12,8; 15,8) i 20,1 (95% CI: 18,4; 22,0) zdarzeń na 100 pacjentów po 3 latach. Zastosowanie rywaroksabanu pozwoliłoby zatem zapobiec szacunkowo 4,8 (95% CI: 2,7; 6,9) pierwszym zdarzeniom zakrzepowym i 6,1 (95% CI: 3,9; 8,3) całkowitym zdarzeniom zakrzepowym na 100 chorych w czasie 3 lat.

Skumulowana częstość występowania (czas do zdarzenia) i średnie krzywe funkcji skumulowanej dla pierwszych i wszystkich zdarzeń zakrzepowych tętnic i żył przedstawiono na rysunku poniżej.

Skumulowana częstość występowania złożonego wyniku (tj. ostrego niedokrwienia kończyny, dużej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału serca, udaru niedokrwiennego i objawowej żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej) u chorych przydzielonych losowo do grupy placebo w przypadku pierwszych i wszystkich zdarzeń zakrzepowych tętnic i żył wyniosła odpowiednio 19,0 (95% CI: 17,3; 21,0) i 26,2 (95% CI: 24,2; 28,4) na 100 chorych po 3 latach.

Rysunek 13.
Wpływ rywaroksabanu na tętnicze i żyłne zdarzenia zakrzepowe*



*przedstawiono krzywe skumulowanej częstości występowania dla pierwszych i całkowitych tętniczych i żylnych zdarzeń zakrzepowych, zdefiniowanych jako ostre niedokrwienie kończyny, poważna amputacja o etiologii naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny lub objawowa ŻChZZ, u chorych przydzielonych losowo do grupy placebo lub rywaroksabanu. Podano współczynniki ryzyka leczenia (HR) dla pierwszych i całkowitych zdarzeń oraz powiązane 95% przedziały ufności (CI), wraz z szacowanymi wskaźnikami po 3 latach i powiązanymi 95% CI oraz bezwzględną redukcją ryzyka (ARR) pod względem liczby zdarzeń zakrzepowych którym udało się zapobiec na 100 chorych z powiązanymi 95% CI

Źródło: badanie VOYAGER PAD (Berkowitz 2022)

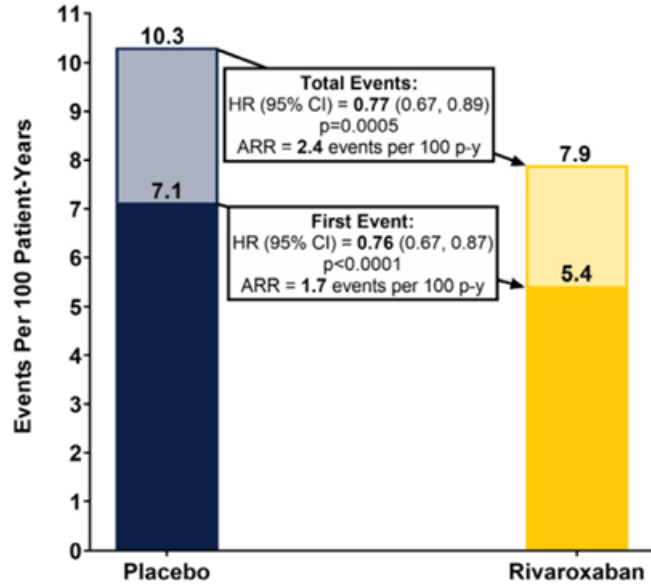
Spośród 929 chorych z pierwszym zdarzeniem zakrzepowym (odpowiednio 407 i 522 chorych w grupie rywaroksabanu i placebo) u 4 wystąpił zgon (u 2 chorych w każdej grupie leczonej).

Częstość występowania pierwszych zdarzeń zakrzepowych tętniczych i żylnych na 100 pacjento-lat przedstawiono na rysunku poniżej. W okresie obserwacji trwającym średnio 28 miesięcy częstość występowania pierwszych i wszystkich zdarzeń w grupie ASA wynosiła odpowiednio 7,1 i 10,3 na 100 pacjento-lat, a w grupie RYW + ASA odpowiednio 5,4 i 7,9 na 100 pacjento-lat.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Rysunek 14.

Pierwsze i wszystkie zdarzenia zakrzepowe tętnic i żył na 100 pacjento-lat*



Źródło: badanie VOYAGER PAD (Berkowitz 2022)

*do zdarzeń tętnicznych i żylnych zalicza się ostre niedokrwienie kończyny, poważną amputację na podłożu naczyniowym, zawał serca, udar niedokrwienny i objawową zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną

4.4. Badanie **COMMANDER HF**

Skuteczność rywaroksabanu (RYW) w dawce 2,5 mg bid w porównaniu do placebo (PLC) w populacji chorych chorobę wieńcową (CAD) z przewlekłą niewydolnością serca (HF) z frakcją wyrzutową lewej komory wynoszącą 40% lub mniej i zwiększonym stężeniem peptydów natriuretycznych w osoczu oraz u których nie występowało migotanie przedsionków, ustabilizowanych po epizodzie zdekompensowanej HF przedstawiono na podstawie randomizowanego badania *COMMANDER HF* (publikacja *Zannad 2018*). Chorzy w obu grupach badawczych stosowali także leczenie standardowe na HF oraz ASA w maksymalnej dawce 100 mg (lub inny lek przeciwplatekujący).

Badanie *COMMANDER HF* miało na celu ocenę, czy rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie, dodany do podstawowego leczenia przeciwplatekowego, będzie wiązał się z niższym wskaźnikiem zgonów i zdarzeń sercowo-naczyniowych niż placebo (BSC) u chorych z niedawnym pogorszeniem przewlekłej niewydolności serca, zmniejszoną frakcją wyrzutową, chorobą tętnic wieńcowych i bez migotania przedsionków [Zannad 2018].

Analiza przedstawia dane dla punktu odcięcia danych 05.03.2018 r. Mediana (IQR) okresu obserwacji wyniosła 21,1 (12,9; 32,8) mies. Badanie ukończyło 4 900 chorych.

Do analizy włączono także dodatkowe dane przedstawione w publikacjach *Greenberg 2019* i *Mehra 2019*. W publikacji *Greenberg 2019* przedstawiono analizę *post-hoc* mającą na celu sprawdzenie, czy stosowanie małych dawek rywaroksabanu wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. W publikacji *Mehra 2019* przedstawiono natomiast analizę *post-hoc* dotyczącą oceny wpływu rywaroksabanu na udar lub przemijający atak niedokrwienny u chorych z niewydolnością serca, chorobą tętnic wieńcowych i zaburzeniami rytmu zatokowego. W publikacji analizowano częstość występowania, czas, rodzaj i stopień nasilenia udaru mózgu lub przemijającego ataku niedokrwiennego; kliniczne czynniki prognostyczne wystąpienia udaru mózgu lub TIA; oraz korzyść kliniczną netto leczenia niską dawką rywaroksabanu w porównaniu z placebo w zapobieganiu udarowi mózgu lub TIA.

Skuteczność RYW w badaniu *COMMANDER HF* oceniono względem następujących punktów końcowych:

- punkty końcowe złożone ze:
 - zgonu z dowolnej przyczyny, udaru lub zawału mięśnia sercowego (MI) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
 - zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (CV) lub ponownej hospitalizacji związanej z zaostrzającą się HF – drugorzędowy punkt końcowy;
 - zgonu z dowolnej przyczyny lub ponownej hospitalizacji związanej z zaostrzającą się HF – eksploracyjny punkt końcowy;
- pojedynczych komponentów złożonych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami CV, tj.: udar, MI, objawowa zakrzepica żył głębokich (DVT), objawowa choroba zakrzepowo-zatorowa płuc;
- punktów końcowych związanych ze zgonem, tj.: zgon z dowolnej przyczyny, zgon z przyczyn CV;
- ponownej hospitalizacji związanej z zaostrzeniem HF lub związanej ze zdarzeniem CV innym niż zaostrzenie HF;
- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i neurologiczne.

Wyniki skuteczności z badania *COMMANDER HF* przedstawiono w poniższym podrozdziale. Dodatkowe wyniki przedstawiono w załączniku 12.6.

4.4.1. Punkty końcowe złożone, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz zdarzenia neurologiczne

Dla mediany okresu obserwacji 21,1 mies. pierwszorzędowy punkt końcowy dot. skuteczności leczenia, złożony ze zgonu z dowolnej przyczyny, udaru i MI został zgłoszony dla podobnego odsetka chorych stosujących RYW i PLC – wystąpił on odpowiednio u 25,0% z 2 507 i 26,2% z 2 515 chorych, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie ($p=0,27$). W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego w podgrupach nie zaobserwowano wyników odbiegających od populacji ogólnej (szczegółowe informacje przedstawiono w załączniku 12.6).

Dwa drugorzędowe złożone punkty końcowe, tj. zgon z przyczyny CV lub ponowna hospitalizacja związana z zaostrzającą się HF oraz zgon z dowolnej przyczyny lub ponowna

hospitalizacja związana z zaostrzającą się HF dla mediany czasu obserwacji 21,1 mies. były zgłaszane przez większą liczbę chorych w porównaniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, a wyniki były podobne w grupie RYW i PLC – odsetki chorych z raportowanymi drugorzędowymi złożonymi punktami końcowymi wyniosły niemal 40%, niezależnie od analizowanej grupy.

Zgodnie z protokołem badania punkty końcowe były testowane hierarchicznie. **Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla pierwszorzędowego punktu końcowego, dlatego nie przeprowadzono zatem analizy statystycznej drugorzędowych złożonych oraz pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności.** Dla wszystkich drugorzędowych i pozostałych punktów końcowych związanych ze skutecznością różnice w częstości występowania zdarzeń między grupami były niewielkie.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Incydenty zakrzepowo-zatorowe często występują u chorych z niewydolnością serca, chorobą wieńcową i zaburzeniami rytmu zatokowego. W analizie *post-hoc* przedstawionej w publikacji *Greenberg 2019*, wykazano, że stosowanie RYW wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z placebo, zarówno przy uwzględnieniu nagłych/niepotwierdzonych zgonów jako składowe punktu końcowego jak i gdy nagłe/niepotwierdzone zgony nie były brane pod uwagę jako składowe złożonego punktu końcowego). Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 19,6 (11,7; 30,8) miesięcy u mniejszej liczby chorych w grupie RYW porównaniu z placebo wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym nagłe/niepotwierdzone zgony: 328 (13,1%) vs 390 (15,5%) (HR [95% CI]: 0,83 (0,72; 0,96); $p = 0,01$). Gdy wykluczono nagłe/niepotwierdzone zgony, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 153 (6,1%) w porównaniu do 190 (7,6%) chorych (HR [95% CI]: 0,80; (0,64; 0,98) $p = 0,04$).

Podczas gdy w badaniu *COMMANDER HF* nie wykazano zmniejszenia ryzyka złożonego głównego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny, MI lub udar, analiza przedstawiona w publikacji *Greenberg 2019* wskazuje, że zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, chociaż nie są głównym źródłem zachorowalności i śmiertelności w badaniu *COMMANDER HF*, stanowią znaczną część zdarzeń, które wystąpiły w okresie obserwacji w badaniu. Rywaroksaban w niskiej dawce może zmniejszać ryzyko wystąpienia tych zdarzeń u chorych z CAD i niewydolnością serca.

Neurologiczne zdarzenia

Wyniki eksploracyjnej analizy przedstawionej w publikacji *Mehra 2019* wskazują, że w rozpatrywanej populacji chorych udar niedokrwienny najczęściej był obserwowany jako pierwsze zdarzenie z kategorii udaru i prowadził on do niepełnosprawności lub zgonu. Dodanie małej dawki rywaroksabanu wydaje się bezpiecznie zmniejszać ryzyko udaru mózgu lub TIA w fazie wczesnej i późnej po niedawnym epizodzie pogorszenia HFrEF [Mehra 2019].

W grupie RYW odnotowano redukcję pierwszorzędownego neurologicznego punktu końcowego (udar mózgu z dowolnej przyczyny lub TIA) o 32% w porównaniu z PLC (p=0,02). Analiza znanych podtypów udaru (w tym udaru krwotocznego) i TIA wskazywały na korzyść w grupie RYW vs PLC. Obserwowano spójną redukcję ryzyka dla udaru z dowolnej przyczyny i udaru krwotocznego lub TIA. Ogółem wg autorów szacuje się, że 164 chorych rocznie musiałoby być leczonych rywaroksabanem, aby zapobiec 1 udarowi lub TIA.

Wśród chorych z $CHA_2DS_2-VASc \leq 4$, rywaroksaban zmniejszył ryzyko udaru/TIA z 2,8% w grupie kontrolnej do 2,2% w grupie stosującej RYW (HR [95% CI]: 0,78 [0,49;1,25]). Wśród chorych z $CHA_2DS_2-VASc > 4$, rywaroksaban zmniejszył ryzyko udaru /TIA z odpowiednio 4,5% do 2,7% (HR [95% CI]: 0,59 (0,37; 0,92)).

W badaniu zaobserwowano ograniczoną heterogeniczność w charakterystyce wyjściowej chorych, u których wystąpił udar mózgu/TIA w czasie obserwacji, i chorych, u których nie wystąpił udar mózgu/TIA. Wyniki w skali CHA_2DS_2-VASc były wyższe u chorych, u których wystąpił udar mózgu/TIA w czasie obserwacji w porównaniu z chorymi, u których udar mózgu/TIA nie wystąpił.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli oraz na rysunkach poniżej.

Tabela 18.
Punkty końcowe złożone oraz zdarzenia zakrzepowo zatorowe w badaniu COMMANDER HF

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + BSC			PLC + BSC			HR (95% CI)*	IS**
				n (%)	Zdarzenia/ 100 PY	N	n (%)	Zdarzenia/ 100 PY	N		
Punkty końcowe złożone											
COMMANDER HF (Zannad 2018)	Zgon z dowolnej przyczyny, udar lub zawał mięśnia sercowego (MI) [^] – pierwszorzędowy punkt końcowy	Ogółem	21,1 (12,9; 32,8)	626 (25,0)	13,44	2 507	658 (26,2)	14,27	2 515	0,94 (0,84; 1,05)	NIE; p=0,27
	Zgon z przyczyny CV lub ponowna hospitalizacja związana z zaostrzającą się niewydolnością serca (HF) [^] – drugorzędowy punkt końcowy			932 (37,2)	23,32		929 (36,9)	23,46		0,99 (0,91; 1,09)	Nie obliczano
	Zgon z dowolnej przyczyny lub ponowna hospitalizacja związana z zaostrzającą się HF [^] – eksploracyjny punkt końcowy			993 (39,6)	24,84		973 (38,7)	24,57		1,01 (0,92; 1,10)	Nie obliczano
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe											
COMMANDER HF (Greenberg 2019)	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Ogółem	19,6 (11,7; 30,8)	328 (13,1)	7,0	2 507	390 (15,5)	8,5	2 515	0,83 (0,72; 0,96)	Nie obliczano p=0,01
	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe z wyłączeniem nagłych/niepotwierdzonych zgonów			153 (6,1)	3,3		190 (7,6)	4,1		0,80 (0,64; 0,98)	Nie obliczano p=0,04

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + BSC			PLC + BSC			HR (95% CI)*	IS**
				n (%)	Zdarzenia/ 100 PY	N	n (%)	Zdarzenia/ 100 PY	N		
	Zdarzenia niebędące zdarzeniami zakrzepowozatorowymi			363 (14,5)	7,6		346 (13,8)	7,2		1,05 (0,91; 1,22)	Nie obliczono p=0,51
	Zgon z przyczyn sercowonaczyniowych, zawał serca lub udar mózgu			537 (21,4)	11,5		584 (23,2)	12,7		0,91 (0,81; 1,02)	Nie obliczono p=0,11
	Zawał serca lub udar niedokrwienny			137 (5,5)	2,9		176 (7,0)	3,8		0,77 (0,62; 0,96)	Nie obliczono p=0,02
Zdarzenia neurologiczne											
COMMANDER HF (Mehra 2019)	Pierwszorzędowy neurologiczny punkt końcowy: udar mózgu z dowolnej przyczyny lub TIA ^β	Ogółem	20,5 (20,0; 20,9 ^{^^})	61 (2,4)	1,29	2 507	89 (3,5)	1,90	2 515	0,68 (0,49; 0,94)	Nie obliczono p=0,02
		CHA ₂ DS ₂ -VASc ≤4		31 (2,2)	1,13	1 412	40 (2,8)	1,44	1 424	0,79 (0,49; 1,26)	Nie obliczono p=0,382 [*]
		CHA ₂ DS ₂ -VASc >4		30 (2,7)	1,52	1 095	49 (4,5)	2,56	1 091	0,59 (0,37; 0,93)	

*HR i 95% CI pochodzą z modelu proporcjonalnych hazardów Coxa stratyfikowanego według regionu, przy czym jedynym analizowanym efektem było przypisanie do grupy badawczej. Wartości p (dwustronne) pochodzą z testu log-rank stratyfikowanego według regionu. 95% CI nie zostały skorygowane pod kątem wielokrotności, a wnioski wyciągnięte z tych przedziałów mogą nie być powtarzalne

**punkty końcowe analizowano hierarchicznie, tj. jeśli w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego (punkt końcowy złożony ze zgonu z dowolnej przyczyny, udaru lub MI) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między badanymi grupami, istotność statystyczna dla różnicy między grupami dla drugorzędowych punktów końcowych nie była raportowana

[^]do każdego złożonego punktu do analizy włączano tylko pierwsze zdarzenie u danego chorego. Dla części składowych danego punktu końcowego włączone zostały wszystkie pierwsze zdarzenia dot. danej części składowej punktu końcowego

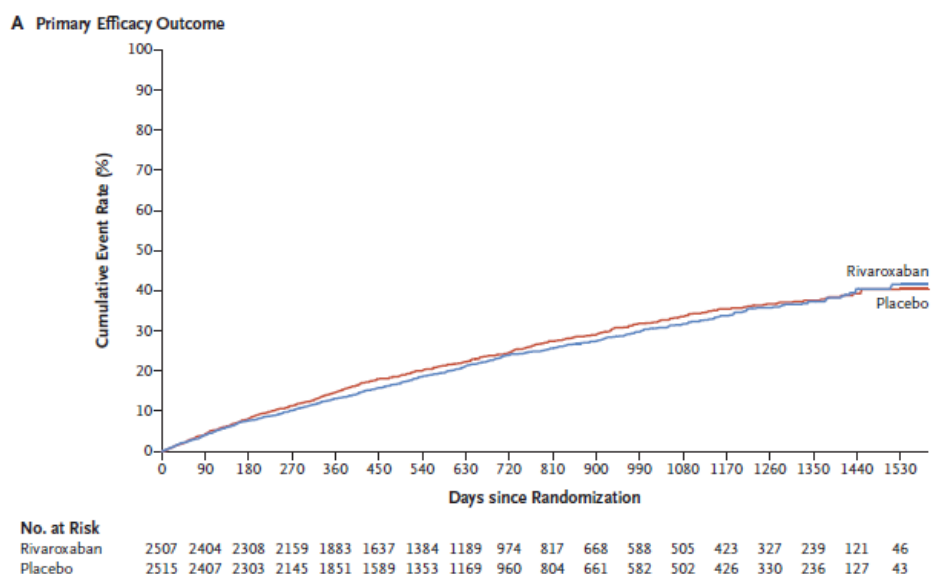
^{^^}25–75 percentyl

^{*}p-wartość dla interakcji

Szacunki Kaplana-Meiera dotyczące skumulowanego odsetka chorych, dla których raportowany był pierwszorzędowy punkt końcowy złożony ze zgonu z dowolnej przyczyny, udaru lub zawału mięśnia sercowego po 12., 24. i 36. mies. wyniosły odpowiednio 13,2%, 24,1% i 31,8% wśród chorych stosujących RYW oraz 14,7%, 24,7% i 33,7 % wśród osób w grupie kontrolnej PLC.

Szczegółowe informacje dot. analizy Kaplana-Meiera dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ponownej hospitalizacji związanej z zaostrzają się niewydolnością serca (HF) są przedstawione na rysunkach poniżej.

Rysunek 15
Analiza Kaplana-Meiera dla pierwszorzędowego punktu końcowego dot. skuteczności*



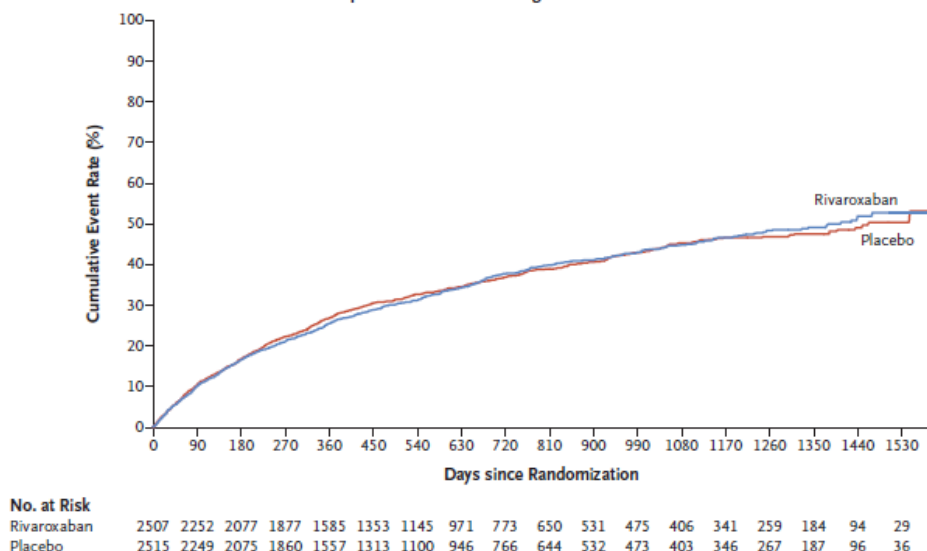
*analiza Kaplana-Meiera dla zgonu z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego oraz udaru

Źródło: COMMANDER HF (Zannad 2018)

Rysunek 16

Analiza Kaplana-Meiera dla punktu końcowego dot. skuteczności dla pkt złożonego ze zgonu z przyczyn CV oraz ponownej hospitalizacji związanej z zaostrzającą się HF

B Death from Cardiovascular Causes or Rehospitalization for Worsening Heart Failure



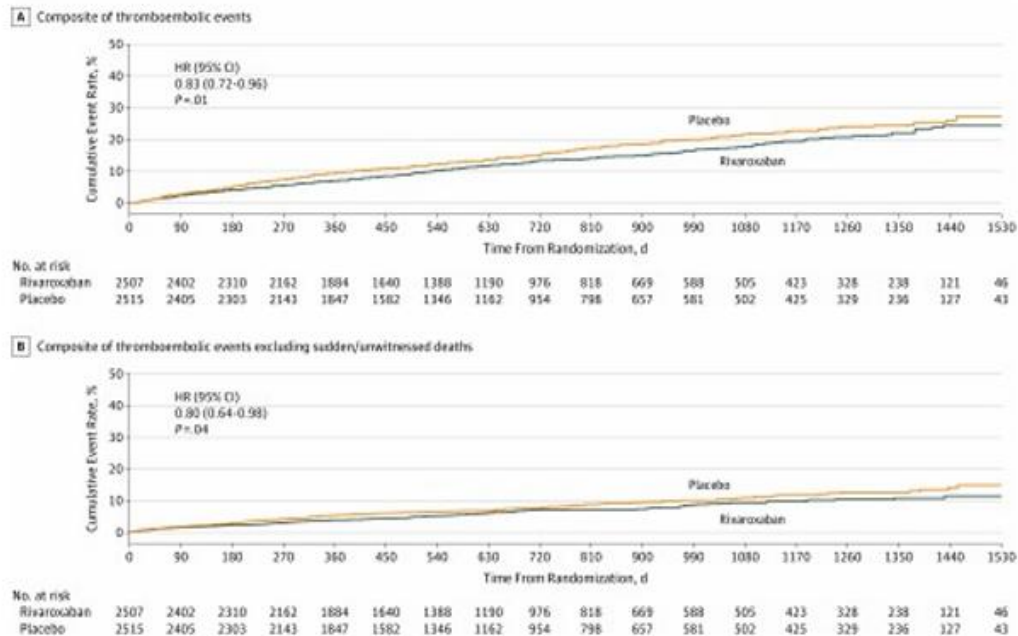
Źródło: COMMANDER HF (Zannad 2018)

Na rysunku poniżej przedstawiono krzywe K-M dla czasu do pierwszego wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Na pierwszym rysunku (A) przedstawiono analizę czasu do wystąpienia złożonego punktu obejmującego zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwiniowy, nagły/niepotwierdzony zgon, objawową zatorowość płucną lub objawową zakrzepicę żył głębokich). Skumulowane odsetki chorych ze zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym po około 12., 24. i 36. miesiącach wynosiły odpowiednio 7%, 14% i 18% wśród chorych przydzielonych do grupy rywaroksabanu oraz odpowiednio 10%, 16% i 22% wśród chorych przydzielonych do grupy placebo.

Na drugim rysunku (B) przedstawiono analizę czasu do wystąpienia złożonego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego obejmującego zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwiniowy, objawową zatorowość płucną lub objawową zakrzepicę żył głębokich. Skumulowany odsetek chorych ze zdarzeniem zakrzepowo-zatorowym z wyłączeniem nagłych/niepotwierdzonych zgonów po 12., 24. i 36. miesiącach wynosił odpowiednio 4%, 7% i 9% u chorych przydzielonych do grupy rywaroksabanu oraz odpowiednio 5%, 8% i 11% u chorych przydzielonych do grupy placebo.

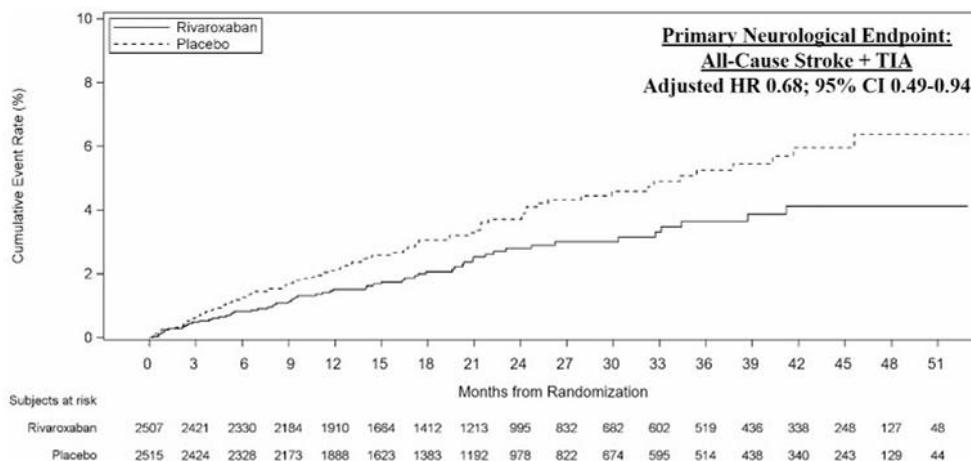
Rysunek 17
Czas do pierwszego wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego



*skumulowany wskaźnik częstości zdarzeń dla chorych stosujących RYW lub PLC w badaniu *COMMANDER HF* dla punktu końcowego złożonego ze zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (A) oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych z wyłączeniem nagłego/ niepotwierzonego zgonu (B)
Źródło: badanie *COMMANDER HF* (publikacja *Greenberg 2019*)

Na rysunku poniżej przedstawiono krzywą K-M dla czasu do pierwszego wystąpienia udaru lub przemijającego ataku niedokrwiennego.

Rysunek 18
Czas do pierwszego wystąpienia udaru lub przemijającego ataku niedokrwienego*



*modele proporcjonalnego hazardu Coxa zostały dostosowane do wszystkich analizowanych predyktorów ryzyka, tj. regionu, udaru w wywiadzie, BMI, nadciśnienia w wywiadzie, wieku, czasu od zdarzenia indeksowego, frakcji wyrzutowej lewej komory, klasy NYHA, cukrzycy w wywiadzie i białej rasy. Analizy przeprowadzono w kohorcie ITT, obejmującej wszystkich losowo wybranych chorych, którzy podpisali ważną świadomą zgodę na udział w badaniu
Źródło: badanie *COMMANDER HF* (publikacja *Mehra 2019*)

4.4.2. Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Dla mediany czasu obserwacji 21,1 mies. występowanie poszczególnych komponentów punktów końcowych złożonych, związane ze zdarzeniami CV, tj. udaru, MI, DVT oraz objawowej choroby zakrzepowo-zatorowa płuc było rzadkie i zdarzenia te występowały u <5% chorych. Odsetki chorych, dla których zaraportowano te zdarzenia były podobne w obu grupach.

Szczegółowe dane podano poniżej.

Tabela 19.
Punkty końcowe związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w badaniu COMMANDER HF

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + BSC			PLC + BSC			HR (95% CI)*	IS**
				n (%)	Zdarzenia/ 100 PY	N	n (%)	Zdarzenia/ 100 PY	N		
Zdarzenia sercowo-naczyniowe											
COMMANDER HF (Zannad 2018)	Udar [^]	Ogółem	21,1 (12,9; 32,8)	51 (2,0)	1,08	2 507	76 (3,0)	1,62	2 515	0,66 (0,47; 0,95)	Nie obliczono p=0,025 [‡]
	MI [^]			98 (3,9)	2,08		118 (4,7)	2,52		0,83 (0,63; 1,08)	Nie obliczono
	Objawowa zakrzepica żył głębokich (DVT) [^]			5 (0,2)	0,10		7 (0,3)	0,15		0,71 (0,23; 2,24)	Nie obliczono
	Objawowa choroba zakrzepowo-zatorowa płuc [^]			11 (0,4)	0,23		9 (0,4)	0,19		1,23 (0,51; 2,96)	Nie obliczono
COMMANDER HF (Greenberg 2019)	Udar niedokrwienny	Ogółem	19,6 (11,7; 30,8)	41 (1,6)	0,9	2 507	63 (2,5)	1,3	2 515	0,64 (0,43; 0,95)	Nie obliczono p=0,028 [‡]
	Udar inny niż niedokrwienny			11 (0,4)	0,2		13 (0,5)	0,3		0,85 (0,38; 1,90)	Nie obliczono
	Objawowa zatorowość płucna			11 (0,4)	0,2		9 (0,4)	0,2		1,24 (0,51; 2,99)	Nie obliczono
	Współczynnik ryzyka objawowego			5 (0,2)	0,1		7 (0,3)	0,1		0,71 (0,23; 2,24)	Nie obliczono
COMMANDER HF (Mehra 2019)	Udar krwotoczny	Ogółem	20,5 (20,0; 20,9 ^{^^})	6 (0,2)	0,13	2 507	8 (0,3)	0,17	2 515	0,74 (0,25; 2,13)	Nie obliczono p=0,572

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + BSC			PLC + BSC			HR (95% CI)*	IS**
				n (%)	Zdarzenia/ 100 PY	N	n (%)	Zdarzenia/ 100 PY	N		
	TIA	Ogółem		10 (0,4)	0,21		13 (0,5)	0,27		0,77 (0,34; 1,75)	Nie obliczano p=0,525
	Udar niedokrwienny lub TIA			51 (2,0)	1,08		76 (3,0)	1,62		0,66 (0,46; 0,95)	Nie obliczano p=0,023

*HR i 95% CI pochodzą z modelu proporcjonalnych hazardów Coxa stratyfikowanego według regionu, przy czym jedynym analizowanym efektem było przypisanie do grupy badawczej. Wartości p (dwustronne) pochodzą z testu log-rank stratyfikowanego według regionu. 95% CI nie zostały skorygowane pod kątem wielokrotności, a wnioski wyciągnięte z tych przedziałów mogą nie być powtarzalne

**punkty końcowe analizowano hierarchicznie, tj. jeśli w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego (punkt końcowy złożony ze zgonu z dowolnej przyczyny, udaru lub MI) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między badanymi grupami, istotność statystyczna dla różnicy między grupami dla drugorzędowych punktów końcowych nie była raportowana

^do każdego złożonego punktu do analizy włączano tylko pierwsze zdarzenie u danego chorego. Dla części składowych danego punktu końcowego włączone zostały wszystkie pierwsze zdarzenia dot. danej części składowej punktu końcowego

^^25–75 percentyl

¥publikacja Mehra 2019

4.4.3. Zgony i hospitalizacje

Występowanie zgonów z dowolnej przyczyny oraz zgonów z przyczyn CV było zrównoważone między ocenianymi grupami (odpowiednio ok. 22% i 18-19% w obu grupach dla mediany czasu obserwacji 21,1 mies.) – ogółem 84,3% zgonów przypisywano chorobom sercowo-naczyniowym. Dodatkowo, ponowna hospitalizacja związana z zaostrzeniem HF wystąpiła u 27,5% chorych w obu grupach, a ponowna hospitalizacja związana ze zdarzeniem CV innym niż zaostrzenie HF – u 22-23% chorych dla mediany czasu obserwacji 21,1 mies.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 20.
Punkty końcowe związane ze zgonami i hospitalizacją w badaniu COMMANDER HF

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + BSC			PLC + BSC			HR (95% CI)*	IS**			
				n (%)	Zdarzenia/ 100 PY	N	n (%)	Zdarzenia/ 100 PY	N					
Zgony														
COMMANDER HF (Zannad 2018)	Zgon z dowolnej przyczyny [^]	Ogółem	21,1 (12,9; 32,8)	546 (21,8)	11,41	2 507	556 (22,1)	11,63	2 515	0,98 (0,87; 1,10)	Nie obliczано			
	Zgon z przyczyn CV [^]			453 (18,1)	9,46		476 (18,9)	9,96		0,95 (0,84; 1,08)	Nie obliczано			
COMMANDER HF (Greenberg 2019)	Nagły/ niepotwierdzony zgon		19,6 (11,7; 30,8)	190 (7,6)	4,0		215 (8,5)	4,5		0,88 (0,73; 1,07)	Nie obliczано			
	Zgony inne niż zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych***			93 (3,7)	1,9		80 (3,2)	1,7		1,16 (0,86; 1,57)	Nie obliczано			
	Zgony inne niż zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych			68 (2,7)	b/d		53 (2,1)	b/d		b/d	Nie obliczано			
	Zgon z innej (nieznanej) przyczyny			25 (1,0)	b/d		27 (1,1)	b/d		b/d	Nie obliczано			
	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych inny niż nagła/niepotwierdzony zgon			263 (10,5)	5,5		261 (10,4)	5,5		1,01 (0,85; 1,19)	Nie obliczано			
Hospitalizacja														
COMMANDER HF (Zannad 2018)	Ponowna hospitalizacja związana z zaostrzeniem HF [^]		Ogółem	21,1 (12,9; 32,8)	689 (27,5)		17,24	2 507		691 (27,5)	17,45	2 515	0,98 (0,89; 1,09)	Nie obliczано
	Ponowna hospitalizacja związana ze zdarzeniem CV innym niż zaostrzenie HF [^]				543 (21,7)		13,30			572 (22,7)	14,04		0,95 (0,84; 1,07)	Nie obliczано

*HR i 95% CI pochodzą z modelu proporcjonalnych hazardów Coxa stratyfikowanego według regionu, przy czym jedynym analizowanym efektem było przypisanie do grupy badawczej. Wartości p (dwustronne) pochodzą z testu log-rank stratyfikowanego według regionu. 95% CI nie zostały skorygowane pod kątem wielokrotności, a wnioski wyciągnięte z tych przedziałów mogą nie być powtarzalne

**punkty końcowe analizowano hierarchicznie, tj. jeśli w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego (punkt końcowy złożony ze zgonu z dowolnej przyczyny, udaru lub MI) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między badanymi grupami, istotność statystyczna dla różnicy między grupami dla drugorzędowych punktów końcowych nie była raportowana

***w tym zgon niezwiązany z chorobami układu krążenia

^do każdego złożonego punktu do analizy włączano tylko pierwsze zdarzenie u danego chorego. Dla części składowych danego punktu końcowego włączone zostały wszystkie pierwsze zdarzenia dot. danej części składowej punktu końcowego

4.5. Rejestr XATOA

Skuteczność rywaroksabanu w dawce 2,5 mg bid stosowanego w skojarzeniu z ASA (ASA) w praktyce klinicznej, w populacji chorych na chorobę wieńcową, chorobę naczyń obwodowych lub oba schorzenia przedstawiono na podstawie analizy danych z rejestru XATOA (publikacja Fox 2022, Anand 2024).

W analizie uwzględniono również dane z rejestru XATOA analizowane w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak udokumentowanej HF (publikacja Gouda 2025). Chorzy z towarzyszącą niewydolnością serca stanowią podgrupę o wyższym ryzyku wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych.

Międzynarodowe, wielośrodkowe, prospektywne, jednoramienne badanie XATOA miało na celu obserwację chorych otrzymujących DPI w rutynowej praktyce klinicznej a także analizę ich wyników klinicznych i częstości krwawień w praktyce klinicznej w porównaniu z wynikami badania randomizowanego COMPASS.

W publikacji Fox 2022 przedstawiono główne wyniki z rejestru XATOA dla całej populacji [Fox 2022]. Większość chorych uczestniczących w badaniu przyjmowała wyłącznie ASA przed włączeniem do badania. **Głównym powodem rozpoczęcia terapii DPI było wysokie lub pogarszające się ryzyko naczyniowe, ocenione przez lekarza prowadzącego**²⁶ [Fox 2022].

Początkowa dawka dobową RYW wynosiła 2,5 mg bid u 5 523 (99,8%) chorych i 2,5 mg raz dziennie u 9 (0,2%) chorych. Średnia (SD) czasu leczenia RYW wyniosła 446,4 (198,0) dni, a średnia (SD) czasu leczenia ASA wynosiła 457,8 (186,0) dni. Większość chorych (88,2%) nie otrzymywała w czasie badania dodatkowych leków przeciwplatekcyjnych, a 9,3% chorych otrzymywało podwójną terapię przeciwplatekową (DAPT).

Zgodnie z publikacją Fox 2022 średnia (SD) okresu obserwacji w badaniu wyniosła 15 (6) mies., a 79,1% (N = 4 374) chorych było obserwowanych przez okres dłuższy niż 12 mies.

²⁶ W publikacji Gouda 2025 wskazano, iż najczęstszymi powodami rozpoczęcia terapii DPI w kohorcie z HF i bez HF były wysokie ryzyko niedokrwienia i ukończenie podwójnej terapii przeciwplatekowej

Mediana (IQR) czasu obserwacji, raportowana w publikacji *Anand 2024* była równa 462 (371; 577) dniom.

Skuteczność RYW w rejestrze XATOA oceniono względem następujących punktów końcowych:

- punkty końcowe związane z układem CV, w tym MACE (składowe MACE: zgon z przyczyn CV, MI i udar), zawał mięśnia sercowego (MI), udar, przejściowy atak niedokrwienny, zatorowość płucna (PE), zakrzepica żył głębokich (DVT);
- punkty końcowe związane z kończynami, w tym MALE (składowe MALE: ostre niedokrwienie kończyn [ALI], amputacja), niedokrwienie kończyn o ciężkim stopniu nasilenia, przewlekłe niedokrwienie kończyn, amputacja powyżej przedstopia z przyczyny naczyniowej, ALI;
- zgony.

Punkty końcowe były analizowane w rejestrze w populacji ogólnej oraz w podgrupach wydzielonych ze względu na wpływ współmiennych, tj. choroby wielonaczyniowej, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek, niewydolności serca w wywiadzie oraz wieku ≥ 75 r.ż. na zwiększone ryzyko zdarzeń niedokrwiennych. Dodatkowo przeprowadzono analizę punktów końcowych złożonych z ww. składowych.

Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) obserwowano u 2,7% chorych, natomiast poważne zdarzenia związane z kończynami (MALE) u 4,2% chorych ogółem. W średnim okresie obserwacji wynoszącym 15 mies. najczęściej występującym punktem końcowym związanym z niedokrwieniem było ostre niedokrwienie kończyn (ALI, wskaźnik częstości [IR] 1,54 na 100 pacjentolat [PY]). Wskaźniki częstości dot. zawału mięśnia sercowego (MI) oraz udaru wyniosły $<1,0$ na 100 PY. Pozostałe punkty końcowe związane ze zdarzeniami niedokrwiennymi, w tym amputacja, przejściowy atak niedokrwienny, zatorowość płucna oraz zakrzepica żył głębokich były bardzo rzadkie (IR $<0,3$ na 100 PY). Do zakończenia okresu obserwacji zgon raportowano ogółem u 150 chorych (2,7%).

W analizie w podgrupach skumulowane ryzyko wystąpienia MACE lub MALE było największe wśród uczestników z chorobą wielonaczyniową i wynosiło 13,6% w czasie 24 miesięcy (ryzyko wynosiło 9,16 na 100 PY wśród chorych z chorobą wielonaczyniową w porównaniu do 2,48 na 100 PY bez choroby wielonaczyniowej). Co więcej, w porównaniu do chorych bez czynników

wysokiego ryzyka, podwyższone ryzyko wystąpienia MACE lub MALE charakteryzowało także chorych z cukrzycą, niewydolnością serca, przewlekłą niewydolnością nerek w wywiadzie oraz w wieku ≥ 75 r.ż. U chorych z dowolnym czynnikiem wysokiego ryzyka skumulowane ryzyko wystąpienia MALE lub MACE wynosiło 10,8%.

Analiza przedstawiona w publikacji *Gouda 2025* wskazuje, że ryzyko wystąpienia MACE było większe u chorych z HF niż w podgrupie bez udokumentowanego HF, a na różnicę wpływa większa częstość występowania zawału serca lub zgonu z przyczyn CV u chorych z HF. Wśród chorych z HF i udokumentowaną EF, u tych z EF wynoszącą $\leq 40\%$ wykazano tendencję do wyższych wskaźników zdarzeń typu MACE w porównaniu do chorych z większą EF.

W załączniku 12.712.6 przedstawiono porównanie wyników dot. skuteczności RYW 2,5 mg bid + ASA w badaniu XATOA i w randomizowanym badaniu COMPASS.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.

Zdarzenia niedokrwienne oraz zgony u chorych stosujących RYW 2,5 mg bid + ASA w populacji ogółem i w podgrupach wyodrębnionych w zależności od obecności czynników ryzyka – rejestr XATOA

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja	OBS, średnia (SD) [mies.]	RYW 2,5 mg bid + ASA			
				n (%)	IR na 100 PY (95% CI)	Skumulowana częstość [%]	N
Zdarzenia niedokrwienne							
Rejestr XATOA (Fox 2022)	MI	Ogółem	15 (6)	63 (1,1)	0,95 (0,73; 1,22)	b/d	5 532
	Udar			30 (0,5)	0,46 (0,31; 0,65)	b/d	
	Ostre niedokrwienie kończyn (ALI)			101 (1,8)	1,54 (1,26; 1,87)	b/d	
	Amputacja			b/d	<0,3 (b/d)	b/d	
	Przejściowy atak niedokrwienny			14 (0,3)	0,21 (0,12; 0,36)	b/d	
	Zatorowość płucna (PE)			3 (<0,1)	0,05 (0,01-0,13)	b/d	
	Zakrzepica żył głębokich (DVT)			1 (<0,1)	0,02 (0,00; 0,08)	b/d	
	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)			149 (2,7)	2,26 (1,91; 2,66)	b/d	
	Poważne zdarzenia związane z kończynami (MALE)			231 (4,2)	3,57 (3,13; 4,06)	b/d	
	Ogółem	462 (371; 577)*	375 (6,8)	b/d	b/d	5 532	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja	OBS, średnia (SD) [mies.]	RYW 2,5 mg bid + ASA			
				n (%)	IR na 100 PY (95% CI)	Skumulowana częstość [%]	N
Rejestr XATOA (Anand 2024)	Wszystkie zdarzenia (MACE i MALE)	Chorzy na chorobę wielonaczyniową	462 (371; 577)*	295 (10,2)	9,16	b/d	2 889
		Chorzy bez choroby wielonaczyniowej		80 (3,0)	2,48	b/d	2 643
		Chorzy z cukrzycą		185 (8,7)	b/d	b/d	2 130
		Chorzy bez cukrzycy		190 (5,6)	b/d	b/d	3 402
		Chorzy z przewlekłą chorobą nerek		126 (9,4)	b/d	b/d	1 339
		Chorzy bez przewlekłej choroby nerek		249 (5,9)	b/d	b/d	4 193
		Chorzy w wieku ≥75 r.ż.		107 (7,7)	b/d	b/d	1 395
		Chorzy w wieku <75 r.ż.		268 (6,5)	b/d	b/d	4 137
		Chorzy z HF		72 (7,8)	b/d	b/d	926
		Chorzy bez HF		303 (6,6)	b/d	b/d	4 606
		Chorzy z którymkolwiek z czynników wysokiego ryzyka		353 (7,9)	b/d	10,8	4 469
		Chorzy bez czynników wysokiego ryzyka		22 (2,1)	b/d	b/d	1 063
Rejestr XATOA (Anand 2024)	Zawał mięśnia sercowego, udar lub zgon z przyczyn CV (MACE) lub ALI, przewlekłe niedokrwienie	Ogółem	462 (371; 577)*	b/d	5,82 (5,24; 6,43)	9,3	5 532
		Chorzy na chorobę wielonaczyniową		b/d	9,16 (8,15; 10,27)	13,6	2 889

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja	OBS, średnia (SD) [mies.]	RYW 2,5 mg bid + ASA			
				n (%)	IR na 100 PY (95% CI)	Skumulowana częstość [%]	N
	kończyn lub amputacja powyżej przedstopia z przyczyny naczyniowej (MALE)	Chorzy bez choroby wielonaczyniowej		b/d	2,48 (1,97; 3,08)	4,8	2 643
		Chorzy z cukrzycą		b/d	7,58 (6,53; 8,76)	12,2	2 130
		Chorzy bez cukrzycy		b/d	4,74 (4,09; 5,46)	7,5	3 402
		Chorzy z przewlekłą chorobą nerek		b/d	7,92 (6,60; 9,44)	2,9	1 339
		Chorzy bez przewlekłej choroby nerek		b/d	5,13 (4,51; 5,80)	8,1	4 193
		Chorzy w wieku ≥75 r.ż.		b/d	6,76 (5,54; 8,17)	11,3	1 395
		Chorzy w wieku <75 r.ż.		b/d	5,51 (4,87; 6,21)	8,7	4 137
		Chorzy z HF		b/d	6,80 (5,32; 8,56)	11,6	926
		Chorzy bez HF		b/d	5,62 (5,01; 6,29)	8,9	4 606
		Chorzy z którymkolwiek z czynników wysokiego ryzyka		b/d	6,89 (6,19; 7,64)	10,8	4 469
		Chorzy bez czynników wysokiego ryzyka		b/d	1,66 (1,04; 2,52)	3,2	1 063
		Rejestr XATOA (Anand 2024)		MACE	Chorzy na chorobę wielonaczyniową	462 (371; 577)*	b/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja	OBS, średnia (SD) [mies.]	RYW 2,5 mg bid + ASA			
				n (%)	IR na 100 PY (95% CI)	Skumulowana częstość [%]	N
		Chorzy bez choroby wielonaczyniowej		b/d	1,48 (1,09; 1,96)	3,0	2 643
		Chorzy z cukrzycą		b/d	3,03 (2,39; 3,80)	5,7	2 130
		Chorzy bez cukrzycy		b/d	1,79 (1,40; 2,25)	2,9	3 402
		Chorzy z przewlekłą chorobą nerek		b/d	3,06 (2,27; 4,03)	6,2	1 339
		Chorzy bez przewlekłej choroby nerek		b/d	2,00 (1,63; 2,44)	3,2	4 193
		Chorzy w wieku ≥75 r.ż.		b/d	2,91 (2,14; 3,87)	5,6	1 395
		Chorzy w wieku <75 r.ż.		b/d	2,05 (1,67; 2,49)	3,5	4 137
		Chorzy z HF		b/d	4,19 (3,06; 5,61)	8,2	926
		Chorzy bez HF		b/d	1,89 (1,54; 2,29)	3,2	4 606
		<i>Rejestr XATOA (Gouda 2025)**</i>			Chorzy z HF	465 (372; 576)*	43 (4,9)
Chorzy z HF z EF ≤40%	16 (8,8)		b/d		b/d		181
Chorzy z HF z EF >40%	16 (3,5)		b/d		b/d		461
Chorzy bez HF	77 (2,4)		2,02 (1,60; 2,53)		b/d		3 149
<i>Rejestr XATOA (Anand 2024)</i>	MALE	Chorzy na chorobę wielonaczyniową	462 (371; 577)*	b/d	6,15 (5,32; 7,07)	9,2	2 889

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja	OBS, średnia (SD) [mies.]	RYW 2,5 mg bid + ASA			
				n (%)	IR na 100 PY (95% CI)	Skumulowana częstość [%]	N
		Chorzy bez choroby wielonaczyniowej		b/d	0,99 (0,68; 1,40)	1,8	2 643
		Chorzy z cukrzycą		b/d	4,58 (3,77; 5,51)	6,9	2 130
		Chorzy bez cukrzycy		b/d	2,96 (2,45; 3,54)	4,7	3 402
		Chorzy z przewlekłą chorobą nerek		b/d	4,75 (3,74; 5,95)	6,9	1 339
		Chorzy bez przewlekłej choroby nerek		b/d	3,18 (2,70; 3,73)	5,1	4 193
		Chorzy w wieku ≥75 r.ż.		b/d	3,48 (2,98; 4,05)	5,4	1 395
		Chorzy w wieku <75 r.ż.		b/d	3,85 (2,94; 4,94)	6,1	4 137
		Chorzy z HF		b/d	2,72 (1,82; 3,91)	4,1	926
		Chorzy bez HF		b/d	3,74 (3,24; 4,29)	5,9	4 606
		Rejestr XATOA (Gouda 2025)**			Chorzy z HF	465 (372; 576)*	23 (2,6)
Chorzy z HF z EF ≤40%	7 (3,9)		b/d		b/d		181
Chorzy z HF z EF >40%	11 (2,4)		b/d		b/d		461
Chorzy bez HF	79 (2,5)		2,09 (1,66; 2,61)		b/d		3 149
	MI	Chorzy z HF		19 (2,2)	1,86 (1,12; 2,91)	b/d	873

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja	OBS, średnia (SD) [mies.]	RYW 2,5 mg bid + ASA			
				n (%)	IR na 100 PY (95% CI)	Skumulowana częstość [%]	N
Rejestr XATOA (Gouda 2025)**		Chorzy z HF z EF ≤40%		7 (3,9)	b/d	b/d	181
		Chorzy z HF z EF >40%		8 (1,7)	b/d	b/d	461
		Chorzy bez HF		37 (1,2)	0,97 (0,68; 1,34)	b/d	3 149
	Udar	Chorzy z HF		5 (0,6)	0,49 (0,16; 1,15)	b/d	873
		Chorzy z HF z EF ≤40%		2 (1,1)	b/d	b/d	181
		Chorzy z HF z EF >40%		2 (0,4)	b/d	b/d	461
		Chorzy bez HF		14 (0,4)	0,37 (0,20; 0,62)	b/d	3 149
Zgony i hospitalizacja							
Rejestr XATOA (Fox 2022)	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV)	Ogółem	15 (6)	66 (1,2)	1,00 (0,77; 1,27)	b/d	5 532
	Zgon z dowolnej przyczyny			150 (2,7)	1,95 (b/d)	b/d	
Rejestr XATOA (Gouda 2025)**	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV)	Chorzy z HF	465 (372; 576)*	20 (2,3)	1,96 (1,20; 3,02)	b/d	873
		Chorzy z HF z EF ≤40%		8 (4,4)	b/d	b/d	181
		Chorzy z HF z EF >40%		6 (1,5)	b/d	b/d	461
		Chorzy bez HF		32 (1,0)	0,84 (0,57; 1,18)	b/d	3 149
Rejestr XATOA (Gouda 2025)**	Hospitalizacja z powodu HF	Chorzy z HF		6 (0,7)	0,58 (0,21; 1,25)	b/d	873
		Chorzy z HF z EF ≤40%	3 (1,7)	b/d	b/d	181	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja	OBS, średnia (SD) [mies.]	RYW 2,5 mg bid + ASA			
				n (%)	IR na 100 PY (95% CI)	Skumulowana częstość [%]	N
		Chorzy z HF z EF >40%		2 (0,4)	b/d	b/d	461
		Chorzy bez HF		4 (0,1)	0,10 (0,03; 0,26)	b/d	3 149
	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) i hospitalizacja z powodu HF	Chorzy z HF		26 (3,0)	2,49 (1,63; 3,65)	b/d	873
		Chorzy z HF z EF ≤40%		11 (6,1)	b/d	b/d	181
		Chorzy z HF z EF >40%		8 (1,7)	b/d	b/d	461
		Chorzy bez HF		34 (1,1)	0,86 (0,60; 1,20)	b/d	3149

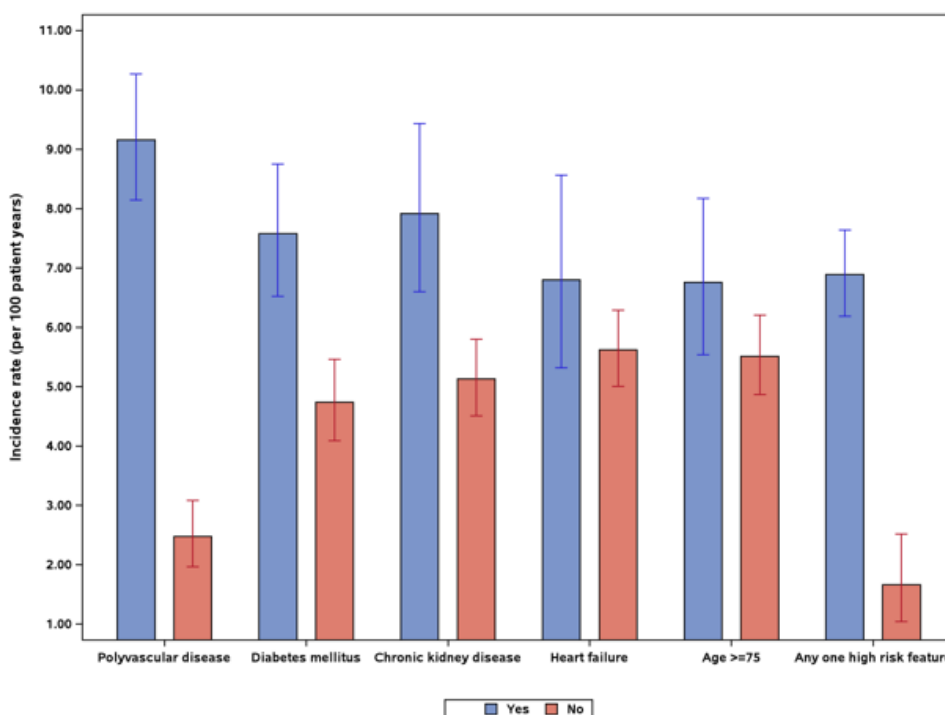
*raportowano jako mediana (IQR) [dni]

**przedstawiono dane w podgrupach chorych z/bez HF dla innego N niż w publikacji *Anand 2024*

Poniżej przedstawiono wskaźniki częstości i 95% CI dla zdarzeń naczyniowych (MALE lub MACE) pojawiających się w czasie leczenia w podgrupach w zależności od obecności czynników dużego ryzyka.

Rysunek 19.

Wskaźniki częstości i 95% CI dla zdarzeń naczyniowych (MALE lub MACE) pojawiających się w czasie leczenia w podgrupach wyodrębnionych wg obecności czynników dużego ryzyka



Źródło: badanie XATOA (publikacja Anand 2024)

5. Ocena bezpieczeństwa

5.1. Badanie COMPASS

Analizę wyników związanych z bezpieczeństwem dla porównania RYW+ASA vs ASA w monoterapii w populacji chorych na chorobę wieńcową, chorobę naczyń obwodowych lub oba te schorzenia przedstawiono na podstawie badania COMPASS (publikacja *Eikelboom 2017, Eikelboom 2019, Anand 2018, Branch 2023, Connolly 2018, Kaplovitch 2021, Anand 2019*) oraz otwartego przedłużenia tego badania (publikacja *Eikelboom 2022*).

Dodatkowo w analizie przedstawiono dane z publikacji *Leong 2025*, w której oceniano w ramach analizy *post-hoc* bezpieczeństwo i skuteczność niskiej dawki RYW w skojarzeniu z ASA u wątlých chorych (ang. *frail*) w porównaniu z pozostałymi chorymi z przewlekłą miażdżycową chorobą naczyń w badaniu COMPASS. Chorzy wątlí²⁷ są narażeni na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i krwawień.

Uzasadnienie wyboru analizowanych grup oraz informacje dot. punktu odcięcia i okresu obserwacji w badaniu przedstawiono w rozdziale 4.1.

Bezpieczeństwo RYW w badaniu COMPASS oceniono względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia związane z poważnymi i niewielkimi krwawieniami;
- ogólna ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) klasyfikowane zgodnie z MedDRA 19.1).

Wyniki dot. bezpieczeństwa z badania COMPASS przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

²⁷ Wątlóść oceniano poprzez skonstruowanie kumulatywnego indeksu deficytu obejmującego 37 zmiennych, w tym choroby, oznaki i objawy (w tym m.in. choroba nowotworowa, choroba wątroby, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, choroba zapalna jelit, chirurgia przewodu pokarmowego, zapalenie uchyłków, kwestionariusz EQ5D i kwestionariusz SAGE). Indeks wątlóści dla każdego chorego obliczano jako stosunek obecnych deficytów do całkowitej liczby rozważanych deficytów, przy czym wartości >0,2 uznawano za wątlóść. Ogółem u 3 515 (12,8%) chorych z badanej populacji stwierdzono wątlóść.

5.1.1. Zdarzenia związane z krwawieniem

Poważne krwawienia (w tym poważne krwawienia ogółem, inne poważne krwawienia, krwawienie wymagające hospitalizacji oraz poważne krwawienie zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy) zostały zaobserwowane u małego odsetka chorych w obu analizowanych grupach, jednak był on istotnie statystycznie niższy w grupie przyjmującej PLC+ASA niż w grupie przyjmującej RYW+ASA (wartość $p < 0,001$ dla porównania między grupami).

Spośród 9 152 chorych stosujących RYW+ASA, 288 (3,1%) doświadczyło poważnego krwawienia, natomiast w grupie stosującej PLC+ASA poważne krwawienia były odnotowane wśród 170 (1,9%) z 9 126 chorych.

Należy jednak podkreślić iż pozostałe typy poważnych krwawień, tj. krwawienie prowadzące do zgonu, krwotok śródczaszkowy oraz objawowe krwawienie do krytycznego narządu występowały rzadko (odsetki chorych nie przekroczyły 0,5% w żadnej z analiz), a wyniki były zbliżone w obu analizowanych grupach (brak różnic istotnych statystycznie).

W grupie RYW+ASA w porównaniu do grupy PLC+ASA istotnie częściej orzekano poważne krwawienia żołądkowo-jelitowe (wartość $p < 0,001$), poważne krwawienia w obrębie skóry lub miejsca wkłucia (wartość $p < 0,01$) oraz niewielkie krwawienia ogółem (wartość $p < 0,001$). Warto jednak podkreślić, że spośród tych punktów końcowych tylko niewielkie krwawienia wystąpiły u więcej niż 2,5% chorych w grupie RYW+ASA.

W analizie poważnych krwawień w podgrupach nie zaobserwowano wyników odbiegających od populacji ogólnej. Szczegółowe informacje dot. poważnych krwawień w podgrupach przedstawiono w załączniku 12.3.2.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 22.

Wyniki związane z pierwszymi i kolejnymi poważnymi lub niewielkimi krwawieniami – randomizowana część badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS ^{&&}
			n zdarzeń &	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI)*	n zdarzeń &	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI)*		
Poważne krwawienia												
COMPASS (Eikelboom 2017, Eikelboom 2019, Eikelboom 2022, Branch 2023)	Poważne krwawienia ogółem	23 (47)	322	288 (3,1)	9 152	1,67 (1,48; 1,87)/ 1,7 [#] / 1,9 ^{##}	197	170 (1,9)	9 126	1,0 [#] / 1,1 ^{##}	1,70 (1,40; 2,05)/ 1,65 (1,35; 2,01) ^{&&&}	TAK; p<0,001
	Krwawienia prowadzące do zgonu*		15	15 (0,2)		0,09 (0,05; 0,14)	10	10 (0,1)		0,06 [#]	1,49 (0,67; 3,33)/ 1,49 (0,67;3,33) ^{&&&}	NIE; p=0,32
	Krwotok śródczaszkowy nieprowadzący do zgonu**		b/d	21 (0,2)		b/d	b/d	19 (0,2)		b/d	1,10 (0,59; 2,04)	NIE; p=0,77
	Objawowe krwawienie do krytycznego narządu bez zgonu, niezwiązane z krwotokiem śródczaszkowym, nieprowadzące do zgonu**		b/d	42 (0,5)		b/d	b/d	29 (0,3)		b/d	1,43 (0,89; 2,29)	NIE; p=0,14
	Inne poważne krwawienia		b/d	210 (2,3)		b/d	b/d	112 (1,2)		b/d	1,88 (1,49; 2,36)	TAK; p<0,001
	Krwawienie do narządu krytycznego (bez zgonu)		79	73 (0,8 ^{***})		0,42 (0,33; 0,52)/ 0,5 ^{##}	62	53 (0,6) ^{&}		0,3 [#] / 0,4 ^{##}	1,37 (0,96; 1,95) ^{&/} 1,31 (0,90; 1,90) ^{&&&}	NIE; p=0,08 ^{&/} p=0,16 ^{&&&}

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS ^{&&}
			n zdarzeń &	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI)*	n zdarzeń &	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI)*		
	Krwawienie wymagające ponownej operacji (bez zgonu i niedotyczące narządu krytycznego)		b/d	15 (0,2 ^{***})		0,09 (0,05; 0,14)	b/d	12 (0,1) [^]		b/d	1,24 (0,58; 2,65) [^]	NIE, p=0,58 [^]
	Krwawienie wymagające hospitalizacji (bez zgonu, niedotyczące narządu krytycznego, nieprowadzące do ponownej operacji)		b/d	259 (2,8 ^{***})		1,50 (1,32; 1,69)	b/d	147 (1,6) [^]		b/d	1,76 (1,44; 2,16) [^]	TAK; p<0,0001 [^]
	Krwawienie wymagające hospitalizacji z noclegiem [^]		b/d	214 (2,3)		b/d	b/d	121 (1,3)		b/d	1,77 (1,42; 2,21)	TAK; p<0,0001
	Krwawienie wymagające hospitalizacji z wypisem tego samego dnia [^]		b/d	45 (0,5)		b/d	b/d	28 (0,3)		b/d	1,60 (1,00; 2,56)	NIE, p=0,05
	Krwawienie prowadzące do zgonu lub objawowy krwotok śródczaszkowy		b/d	36 (0,4)		b/d	b/d	29 (0,3)		b/d	1,23 (0,76; 2,01)	NIE; p=0,40
	Krwawienie prowadzące do zgonu lub objawowe krwawienie do krytycznego narządu		b/d	78 (0,9)		b/d	b/d	58 (0,6)		b/d	1,34 (0,95; 1,88)	NIE; p=0,09
	Poważne krwawienie zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH)		b/d	206 (2,3)		b/d	b/d	116 (1,3)		b/d	1,78 (1,41; 2,23)	TAK; p<0,001

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS ^{&&}	
			n zdarzeń &	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI)*	n zdarzeń &	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI)*			
	Transfuzja w czasie 48 godz. po krwawieniu		b/d	87 (1,0)		b/d	b/d	44 (0,5)		b/d	1,97 (1,37; 2,83)	TAK; p<0,001	
Poważne krwawienia – podział wg lokalizacji													
COMPASS (Eikelboom 2017, Eikelboom 2019, Eikelboom 2022, Branch 2023)	Żołądkowo-jelitowe	23 (47)	Ogółem	159	140 (1,5)	9 152	0,8 [#] / 0,9 ^{##}	71	65 (0,7)	9 126	0,4 [#] / 0,4 ^{##}	2,15 (1,60; 2,89)/ 2,23 (1,64; 3,03) ^{&&&}	TAK; p<0,001/ p<0,0001 ^{&&&}
			W obrębie żołądka/ dwunastnicy ^	b/d	55 (0,6)		b/d	b/d	29 (0,3)		b/d	1,89 (1,21; 2,96)	TAK; p=0,005
			W obrębie żołądka ^	b/d	44 (0,5)		b/d	b/d	22 (0,2)		b/d	1,99 (1,19; 3,32)	TAK; p=0,007
			W obrębie dwunastnicy ^	b/d	11 (0,1)		b/d	b/d	8 (<0,1)		b/d	1,37 (0,55; 3,40)	NIE; p=0,50
			W obrębie jelita czczego/ krętego^	b/d	1 (<0,1)		b/d	b/d	0 (0,0)		b/d	Nie obliczano	Nie obliczano
			W obrębie okrężnicy/ odbytnicy^	b/d	50 (0,5)		b/d	b/d	18 (0,2)		b/d	2,77 (1,62; 4,76)	TAK; p=0,0001
			W obrębie okrężnicy^	b/d	21 (0,2)		b/d	b/d	9 (<0,1)		b/d	2,33 (1,07; 5,08)	TAK; p=0,03
			W obrębie odbytnicy^	b/d	29 (0,3)		b/d	b/d	9 (<0,1)		b/d	3,21 (1,52; 6,79)	TAK; p=0,001

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS ^{&&}
				n zdarzeń &	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI)*	n zdarzeń &	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI)*		
		Inne (w tym nieznane) [^]		b/d	40 (0,4)		b/d	b/d	20 (0,2)		b/d	1,99 (1,16; 3,40)	TAK; p=0,01
		Śródczaszkowe		28	28 (0,3)		0,80 (0,67; 0,95)/ 0,2 [#] / 0,2 ^{##}	29	24 (0,3)		0,1 [#] / 0,2 ^{##}	1,16 (0,67; 2,00)/ 0,99 (0,56; 1,75) ^{&&}	NIE; p=0,60/ p=0,98 ^{&&}
		W obrębie skóry lub miejsca wkłucia		b/d	28 (0,3)		0,16 (0,11; 0,23)	b/d	12 (0,1)		b/d	2,31 (1,18; 4,54)	TAK; p=0,01
		W obrębie układu moczowego		b/d	13 (0,1)		b/d	b/d	21 (0,2)		b/d	0,61 (0,31; 1,23)	NIE; p=0,16
		W obrębie oka [^]		b/d	22 (0,2)		b/d	b/d	13 (0,1)		b/d	1,68 (0,85; 3,34)	NIE; p=0,13
		W obrębie nosa [^]		b/d	14 (0,2)		b/d	b/d	11 (0,1)		b/d	1,25 (0,57; 2,76)	NIE; p=0,57
		W obrębie układu oddechowego [^]		b/d	13 (0,1)		b/d	b/d	7 (<0,1)		b/d	1,85 (0,74; 4,64)	NIE; p=0,18
		W obrębie genitaliów [^]		b/d	6 (<0,1)		b/d	b/d	7 (<0,1)		b/d	0,85 (0,29; 2,53)	NIE; p=0,77
		W innej lokalizacji [^]		b/d	29 (0,3)		b/d	b/d	17 (0,2)		b/d	1,70 (0,93; 3,09)	NIE; p=0,08
	Niewielkie krwawienia												
COMPASS (Eikelboom 2017,	Ogółem		23 (47)	b/d	838 (9,2)	9 152	5,11 (4,77; 5,47)	b/d	503 (5,5)	9 126	b/d	1,70 (1,52; 1,90)	TAK; p<0,001

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS ^{&&}	
			n zdarzeń &	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI)*	n zdarzeń &	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI)*			
<i>Eikelboom 2019, Eikelboom 2022</i>	W obrębie skóry lub miejsca wkłucia [^]		b/d	257 (2,8)		b/d	b/d	171 (1,9)		b/d	1,51 (1,24; 1,83)	TAK; p<0,0001	
	Żołądkowo-jelitowe [^]		b/d	253 (2,8)		b/d	b/d	146 (1,6)		b/d	1,74 (1,42; 2,13)	TAK; p<0,0001	
	W obrębie nosa [^]		b/d	203 (2,2)		b/d	b/d	104 (1,1)		b/d	1,95 (1,54; 2,47)	TAK; p<0,0001	
	W obrębie układu moczowego [^]		b/d	149 (1,6)		b/d	b/d	78 (0,9)		b/d	1,91 (1,45; 2,51)	TAK; p<0,0001	
	W obrębie układu oddechowego [^]		b/d	22 (0,2)		b/d	b/d	13 (0,1)		b/d	1,69 (0,85; 3,34)	NIE; p=0,13	
	W obrębie oka [^]		b/d	6 (<0,1)		b/d	b/d	5 (<0,1)		b/d	1,15 (0,36; 3,90)	NIE; p=0,77	
	Śródczaszkowe ^{^, ^^^}		b/d	3 (<0,1)		b/d	b/d	4 (<0,1)		b/d	Nie obliczono	Nie obliczono	
	Inne [^]		b/d	61 (0,7)		b/d	b/d	34 (0,4)		b/d	1,79 (1,17; 2,72)	TAK; p<0,006	
Krwawienia – podział wg intensywności													
<i>COMPASS (Eikelboom 2017, Eikelboom 2019)</i>	Poważne krwawienia	O ciężkim stopniu nasilenia		b/d	70 (0,8)	9 152	b/d	b/d	39 (0,4)	9 126	b/d	1,79 (1,21; 2,64)	TAK; p=0,003
		O umiarkowanym stopniu nasilenia	23 (47 ^{^^})	b/d	124 (1,4)		b/d	b/d	81 (0,9)		b/d	1,53 (1,15; 2,02)	TAK; p=0,003
		O łagodnym stopniu nasilenia		b/d	106 (1,2)		b/d	b/d	63 (0,7)		b/d	1,68 (1,23; 2,29)	TAK; p=0,001

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS ^{&&}
				n zdarzeń &	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI)*	n zdarzeń &	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI)*		
	Poważne krwawienia prowadzące do hospitalizacji	O ciężkim stopniu nasilenia		b/d	65 (0,7)		b/d	b/d	31 (0,3)		b/d	2,09 (1,36; 3,20)	TAK; p=0,0006
		O umiarkowanym stopniu nasilenia		b/d	121 (1,3)		b/d	b/d	74 (0,8)		b/d	1,63 (1,22; 2,18)	TAK; p=0,001
		O łagodnym stopniu nasilenia		b/d	83 (0,9)		b/d	b/d	50 (0,5)		b/d	1,65 (1,16; 2,35)	TAK; p=0,005
	Poważne lub niewielkie krwawienia	O ciężkim stopniu nasilenia		b/d	82 (0,9)		b/d	b/d	49 (0,5)		b/d	1,66 (1,17; 2,37)	TAK; p=0,004
		O umiarkowanym stopniu nasilenia		b/d	287 (3,1)		b/d	b/d	160 (1,8)		b/d	1,80 (1,48; 2,18)	TAK; p<0,0001
		O łagodnym stopniu nasilenia		b/d	784 (8,6)		b/d	b/d	482 (5,3)		b/d	1,66 (1,48; 1,86)	TAK; p<0,0001

[&]raportowano w publikacji *Branch 2023*

^{&&}odnosi się do różnicy między grupami w wartości n (%), chyba że określono inaczej

^{&&&}odnosi się do różnicy między grupami w wartości n zdarzeń, raportowano w publikacji *Branch 2023*

*współczynnik częstości szacowany jako liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia, podzielona przez skumulowany czas ryzyka w populacji referencyjnej, gdzie podmiot nie był już zagrożony, kiedy wystąpiło już zdarzenie; wartości N/100 PY raportowano w publikacji *Eikelboom 2022*, chyba że określono inaczej

**jeśli chory doświadczył więcej niż jednego poważnego krwawienia, tylko najpoważniejsze krwawienie było uwzględnione w tej analizie

***odsetki obliczono samodzielnie

[^]raportowano w publikacji *Eikelboom 2019*

^{^^}wartość maks. z publikacji *Eikelboom 2017*

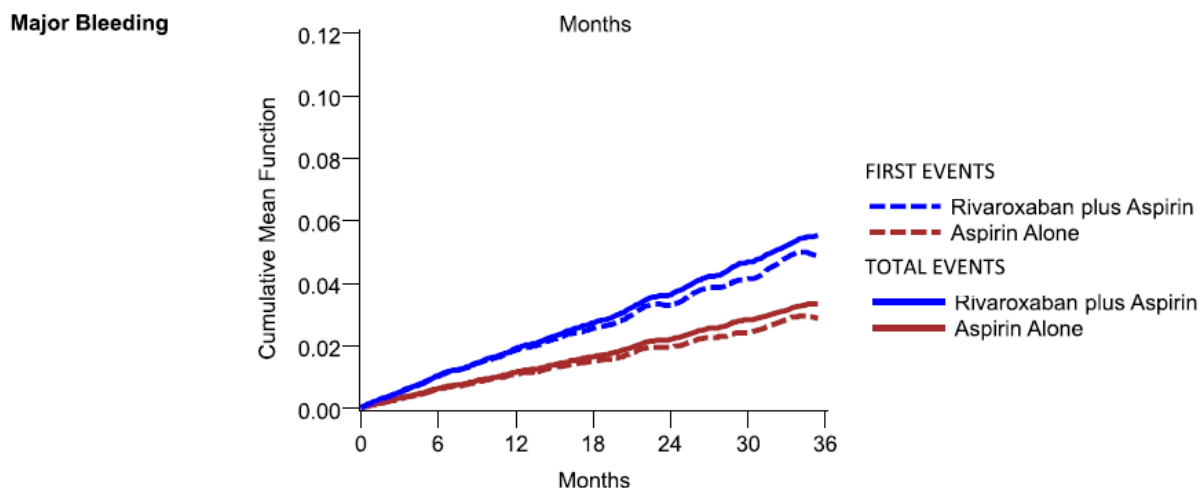
^^obejmuje bezobjawowe mikrokrwawienia, bezobjawową powierzchwną syderozę, niewielkie krwawienia w miejscu neurochirurgicznego zabiegu operacyjnego oraz krwawienia związane z urazem głowy

#raportowano jako %/rok dla pierwszych zdarzeń na podstawie publikacji *Branch 2023*

##raportowano jako %/rok dla pierwszych / %/rok dla pierwszych i kolejnych zdarzeń na podstawie publikacji *Branch 2023*

Rysunek 20.

Krzywe Kaplana-Meiera dla poważnego krwawienia wśród chorych otrzymujących RYW 2,5 mg bid + ASA lub PLC + ASA w badaniu COMPASS*



*przedstawiono krzywe dla pierwszych zdarzeń oraz zdarzeń ogólnie (pierwszych i kolejnych)

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Branch 2023)

5.1.1. Krwawienia – analiza w podgrupach

5.1.1.1. CAD

Podobne wyniki jak w populacji ogólnej były zgłaszane dla podgrupy chorych z CAD. Poważne krwawienia wystąpiły ogółem u 3,2% chorych w grupie badanej i 1,9% chorych stosujących ASA w monoterapii, a różnica między grupami była istotna statystycznie na niekorzyść RYW. Dodatkowo analizowano krwawienia wg kryteriów GUSTO (globalne użycie strategii otwierania zablokowanych tętnic wieńcowych) – częstość krwawień o ciężkim stopniu nasilenia lub zagrażających życiu była podobna w obu grupach, natomiast krwawienia o umiarkowanym stopniu nasilenia były istotnie częściej obserwowane u chorych stosujących RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Tabela 23.

Wyniki związane z poważnymi lub innymi krwawieniami wśród chorych z CAD – randomizowana część badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia [lata]	RYW + ASA		PLC + ASA		HR (95% CI)	IS
			n (%#)	N	n (%#)	N		
Poważne krwawienia								
COMPASS (Connolly 2018)	Ogółem	1,95	263 (3,2)	8 313	158 (1,9)	8 261	1,66 (1,37; 2,03)	TAK; p<0,0001
	Krwawienia prowadzące do zgonu*		14 (0,2)		9 (0,1)		1,55 (0,67; 3,58)	NIE; p=0,30
	Krwotok śródczaszkowy nieprowadzący do zgonu*		19 (0,2)		19 (0,2)		0,99 (0,52; 1,87)	NIE; p=0,98
	Objawowe krwawienie do krytycznego narządu, niezwiązane z krwotokiem śródczaszkowym, nieprowadzące do zgonu*		36 (0,4)		25 (0,3)		1,42 (0,85; 2,36)	NIE; p=0,18
	Inne poważne krwawienia*		194 (2,3)		105 (1,3)		1,85 (1,46; 2,34)	TAK; p<0,0001
	Krwawienie prowadzące do zgonu lub objawowe śródczaszkowe		33 (0,4)		28 (0,3)		1,17 (0,71; 1,93)	NIE; p=0,54
	Krwawienie do krytycznego narządu prowadzące do zgonu lub objawowe lub krwawienie w miejscu operacji prowadzące do ponownej operacji		76 (0,9)		58 (0,7)		1,30 (0,92; 1,83)	NIE; p=0,13
	Krwawienie zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH)		186 (2,2)		105 (1,3)		1,77 (1,39; 2,24)	TAK; p<0,0001
	Krwawienia wg kryteriów GUSTO		Krwawienia o ciężkim stopniu nasilenia lub zagrażające życiu**		30 (0,4)		28 (0,3)	1,06 (0,63; 1,78)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, średnia [lata]	RYW + ASA		PLC + ASA		HR (95% CI)	IS
				n (%#)	N	n (%#)	N		
	Krwawienie wg lokalizacji	Krwawienia o umiarkowanym stopniu nasilenia***		76 (0,9)		37 (0,4)		2,04 (1,38; 3,03)	TAK; p=0,0003
		Żołądkowo-jelitowe		130 (1,6)		61 (0,7)		2,13 (1,57; 2,88)	TAK; p<0,0001
		Śródczaszkowe		26 (0,3)		23 (0,3)		1,12 (0,64; 1,96)	NIE; p=0,69
		W obrębie skóry lub miejsca wkłucia		25 (0,3)		10 (0,1)		2,47 (1,19; 5,14)	TAK; p=0,012
		W obrębie układu moczowego		13 (0,2)		21 (0,3)		0,61 (0,31; 1,23)	NIE; p=0,16
Inne krwawienia									
COMPASS (Connolly 2018)	Niewielkie krwawienie		1,95	775 (9,3)	8 313	454 (5,5)	8 261	1,74 (1,55; 1,95)	TAK; p<0,0001
COMPASS (Eikelboom 2019)	Dowolne krwawienie		b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	1,74 (1,57; 1,92)	TAK

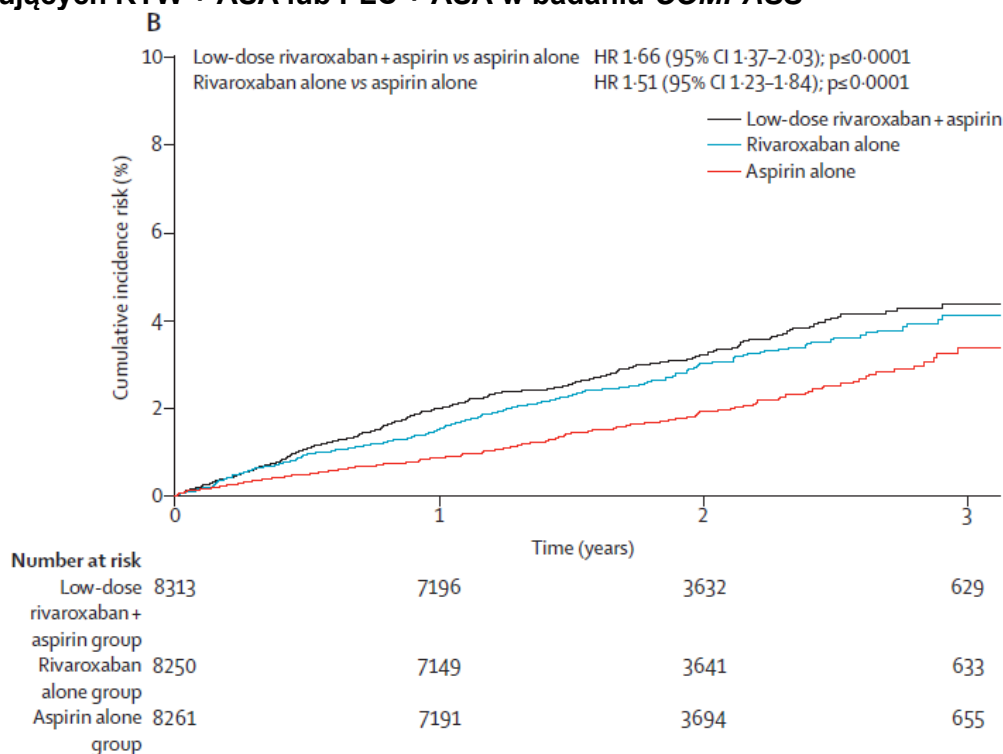
#odsetki obliczono samodzielnie

*jeśli uczestnik miał więcej niż 1 poważne krwawienie, liczone tylko najbardziej poważne krwawienie

**definiowane jako krwawienia śródmózgowe lub leczone lekiem inotropowym

***definiowane jako inne krwawienia wymagające transfuzji krwi

Rysunek 21.
Skumulowana częstość występowania poważnego krwawienia* wśród chorych z CAD otrzymujących RYW + ASA lub PLC + ASA w badaniu COMPASS



*w tym krwawienie prowadzące do zgonu, objawowe krwawienie do narządu krytycznego, krwawienie w miejscu operacji prowadzące do ponownej operacji lub krwawienie wymagające hospitalizacji
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Connolly 2018)

5.1.1.2. PAD

Wyniki analiz obejmujących chorych z PAD nie odbiegały od wyników dla ogólnej populacji chorych włączonych do badania COMPASS. Wśród chorych z PAD do poważnego krwawienia doszło u 3% chorych, którzy otrzymywali RYW + ASA oraz u około 2% chorych, którzy otrzymywali PLC + ASA. W grupie otrzymującej RYW + ASA odnotowano istotny wzrost ryzyka poważnych krwawień w porównaniu z grupą otrzymującą PLC + ASA (HR (95% CI): 1,61 (1,12; 2,31); p=0,0089).

Nie zaobserwowano jednak istotnych różnic w krwawieniach prowadzących do zgonu, krwotokach śródczaszkowych nie prowadzących do zgonu oraz objawowym krwawieniu do krytycznego narządu między grupą RYW + ASA i PLC + ASA. Częstość innych poważnych krwawień, w tym krwawień w miejscu operacji wymagających ponownej operacji lub krwawień prowadzących do hospitalizacji, była zwiększona u chorych otrzymujących RYW + ASA

w porównaniu do grupy otrzymującej PLC + ASA (HR (95% CI): 1,94 (1,24; 3,04); zmienność $p=0,0031$). Podobna tendencja była obserwowana w przypadku niewielkich krwawień oraz krwawień ocenianych zgodnie z kryteriami ISTH. Najczęstszym miejscem krwawienia w obu grupach był przewód pokarmowy.

W analizie chorych na objawowe PAD kończyn dolnych poważne krwawienia były obserwowane u 3,3% chorych w grupie stosującej RYW + ASA i 1,9% chorych w grupie stosującej PLC + ASA. Odnotowano istotną przewagę interwencji kontrolnej nad interwencją wnioskowaną. W przypadku krwawień prowadzących do zgonu lub objawowych do krytycznego narządu różnica między grupami była jednak nieistotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 24.
Wyniki związane z poważnymi lub innymi krwawieniami wśród chorych na PAD – randomizowana część badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana [mies.]	RYW + ASA				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS
			n (%#)	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N	n (%#)	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N		
Poważne krwawienia – PAD ogółem												
COMPASS (Anand 2018)	Ogółem*	21	77 (3,1)	1,7	b/d	2 492	48 (1,9)	1,1	b/d	2 504	1,61 (1,12; 2,31)	TAK; p=0,0089
	Krwawienia prowadzące do zgonu		4 (0,2)	<0,1	b/d		3 (0,1)	<0,1	b/d		Nie obliczano	Nie obliczano
	Krwotok śródczaszkowy nieprowadzący do zgonu		4 (0,2)	<0,1	b/d		8 (0,3)	0,2	b/d		Nie obliczano	Nie obliczano
	Objawowe krwawienie do krytycznego narządu, niezwiązane z krwotokiem śródczaszkowym, nieprowadzące do zgonu		13 (0,5)	0,3	b/d		8 (0,3)	0,2	b/d		1,55 (0,64; 3,74)	NIE; p=0,33
	Inne poważne krwawienia**		56 (2,2)	1,3	b/d		29 (1,2)	0,6	b/d		1,94 (1,24; 3,04)	TAK; p=0,0031
	Krwawienie do krytycznego narządu prowadzące do zgonu lub objawowe		21 (0,8)	0,5	b/d		19 (0,8)	0,4	b/d		1,10 (0,59; 2,05)	NIE
	Krwawienie do krytycznego narządu prowadzące do zgonu lub objawowe lub krwawienie w miejscu operacji prowadzące do ponownej operacji		25 (1,0)	0,6	b/d		22 (0,9) [^]	0,5	b/d		1,13 (0,64; 2,01)	NIE
	Krwawienie zgodnie z kryteriami Międzynarodowego		64 (2,5)	1,4	b/d		40 (1,6)	0,9	b/d		1,61 (1,08; 2,39)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana [mies.]	RYW + ASA				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS
				n (%#)	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N	n (%#)	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N		
	Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH)												
	Krwawienie wg lokalizacji	Żołądkowo-jelitowe		41 (1,6)	0,9	b/d		18 (0,7)	0,4	b/d		2,28 (1,31; 3,96) ^{^^}	TAK; p=0,0027 ^{^^^}
		Śródczaszkowe		5 (0,2)	0,1	b/d		9 (0,4)	0,2	b/d		0,56 (0,19; 1,66)	NIE
		W obrębie układu moczowo-płciowego		3 (0,1)	<0,1	b/d		2 (0,1)	<0,1	b/d		Nie obliczano	Nie obliczano
		W obrębie oka		7 (0,3)	0,2	b/d		3 (0,1)	<0,1	b/d		Nie obliczano	Nie obliczano
		W obrębie skóry		5 (0,2)	0,1	b/d		8 (0,3)	0,2	b/d		Nie obliczano	Nie obliczano
		W obrębie układu oddechowego		4 (0,2)	<0,1	b/d		0 (0,0)	0	b/d		Nie obliczano	Nie obliczano
		Inne		15 (0,6)	0,3	b/d		10 (0,4)	0,2	b/d		Nie obliczano	Nie obliczano
		Poważne krwawienia – objawowe PAD (w tym chorobę tętnicy szyjnej)											
<i>COMPASS (Anand 2018)</i>	Ogółem		21	60 (3,0)	b/d	b/d	2 026	39 (1,9)	b/d	b/d	2 039	1,55 (1,04; 2,32)	TAK; p=0,03
Poważne krwawienia – chorzy z PAD kończyn dolnych													
<i>COMPASS (Anand 2018)</i>	Ogółem		21	63 (3,4)	b/d	b/d	1 875	35 (1,9)	b/d	b/d	1 824	1,75 (1,16; 2,65)	TAK; p=0,007

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana [mies.]	RYW + ASA				PLC + ASA				HR (95% CI) ^{&&}	IS
			n (%#)	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N	n (%#)	Wskaźnik /100 PY	K-M [%] ^{&}	N		
Poważne krwawienia – objawowe PAD kończyn dolnych												
COMPASS (Kaplovitch 2021, Anand 2018)	Ogółem	b/d	46 (3,3)	1,9	4,5	1 409	26 (1,9)	1,1	2,8	1 359	1,71 (1,06; 2,77)/1,69 (1,18; 2,40) ^{&&&}	TAK; p=0,03 [^]
	Krwawienie prowadzące do zgonu lub objawowe do krytycznego narządu		15 (1,1)	0,6	1,2		7 (0,5)	0,3	0,8		2,06 (0,84; 5,05)/1,56 (0,78; 3,39) ^{&&&}	NIE
Poważne krwawienia – chorzy z chorobą tętnicy szyjnej												
COMPASS (Anand 2018)	Ogółem	21	14 (2·3)	b/d	b/d	617	13 (1·9)	b/d	b/d	680	1,18 (0,55; 2,51)	NIE; p=0,67
Inne krwawienia – PAD ogółem												
COMPASS (Anand 2018)	Niewielkie krwawienie	21	198 (7,9)	4,7	b/d	2 492	141 (5,6)	3,2	b/d	2 504	1,43 (1,15; 1,77)	TAK; p=0,0011
COMPASS (Eikelboom 2019)	Dowolne krwawienie	23 ^{***}	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	1,46 (1,21; 1,76)	TAK

[#]odsetki obliczono samodzielnie

^{*}zawiera 4 określone wcześniej składowe podsumowane hierarchicznie, tj. krwawienie prowadzące do zgonu, objawowe krwawienie do narządu krytycznego, krwawienie miejsca operacji prowadzące do ponownej operacji lub krwawienie wymagające hospitalizacji (w tym zgłoszenia do ośrodka opieki doraźnej bez konieczności pozostania na noc)

^{**}w tym krwawienie w miejscu operacji prowadzące do ponownej operacji lub krwawienie wymagające hospitalizacji

^{***}raportowano jako średnia

[&]ryzyko wystąpienia oceniane w perspektywie 30 mies.

^{&&}HR (95% CI) oszacowane z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, chyba że określono inaczej

^{&&&}HR (95% przedział wiarygodności) oszacowane z użyciem bayesowskiego modelowania hierarchicznego (ang. *shrinkage estimates HR [95% credible interval]*)

[^]wartość p z publikacji Anand 2018

^^w załączniku do publikacji *Anand 2018* podano wartość $n=20$

^^^w załączniku do publikacji *Anand 2018* podano wartość HR (95% CI) 22,2 (1,27; 3,88)

5.1.1.3. Podgrupy wg wskaźnika wątpliwości

Dodanie rywaroksabanu do aspiryny istotnie częściej prowadziło do wystąpienia poważnego krwawienia u osób nie wątpliwych w porównaniu do PLC. Nie odnotowano istotnych różnic między grupami w przypadku podgrupy chorych wątpliwych oraz dla krwawień śródczaszkowych.

W tabeli poniżej podano szczegółowe.

Tabela 25

Wyniki związane z poważnymi lub innymi krwawieniami wśród chorych wąтли i pozostałych chorych – randomizowana część badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, średnia [mies]	RYW + ASA		PLC + ASA		HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N		
Poważne krwawienia									
COMPASS (Leong 2025)	Poważne krwawienia ogółem	Chorzy wąтли (wskaźnik wątlności i CV>0,2)	23	42 (3,6)	1 160	38 (3,2)	1 187	1,10 (0,71; 1,70)	NIE p=0,68
		Chorzy inni niż wąтли (wskaźnik wątlności ≤0,2)		246 (3,1)	7 992	132 (1,7)	7 939	1,87 (1,51; 2,31)	TAK p<0,0001
		Chorzy wąтли z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV >0,2)		79 (3,5)	2 284	57 (2,5)	2 289	1,37 (0,97; 1,92)	NIE
		Chorzy inni niż wąтли z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV ≤0,2)		209 (3,0)	6 868	113 (1,7)	6 837	1,86 (1,48; 2,34)	TAK
	Krwawienie śródczaszkowe	Chorzy wąтли (wskaźnik wątlności >0,2)		6 (0,5)	1 160	4 (0,3)	1 187	1,51 (0,42; 4,15)	NIE
		Chorzy inni niż wąтли (wskaźnik wątlności ≤0,2)		22 (0,3)	7 992	20 (0,3)	7 939	1,09 (0,60; 2,00)	NIE
		Chorzy wąтли z deficytami innymi		12 (0,5)	2 284	5 (0,2)	2 289	2,37 (0,83; 6,72)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, średnia [mies]	RYW + ASA		PLC + ASA		HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N		
		niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątrości nie-CV >0,2)							
		Chorzy inni niż wątli z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątrości nie-CV ≤0,2)		16 (0,2)	6 868	19 (0,3)	6 837	0,84 (0,43; 1,63)	NIE

5.1.1.4. Analiza podgrup – wg ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych

W analizie przeprowadzonej wśród chorych na przewlekły zespół wieńcowy, podzielonych na podgrupy wg ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych zgodnie ze skalą CHADS-P₂A₂RC ryzyko wystąpienia krwawienia prowadzącego do zgonu lub krwawienia do narządu krytycznego było niskie ($\leq 1\%$ chorych w podgrupach z niskim/umiarkowanym ryzykiem oraz z wysokim ryzykiem, niezależnie od przydzielonego leczenia). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą stosującą RYW + ASA a PLC + ASA w częstości występowania tego punktu końcowego.

W analizie ogólnej populacji badania COMPASS przeprowadzonej w podgrupach chorych zdefiniowanych według obecności lub braku czynników ryzyka wg kryteriów REACH (tj. choroba wielonaczyniowa, HF w wywiadzie, mała wartość eGFR) lub CART (tj. choroba wielonaczyniowa, HF w wywiadzie, cukrzyca w wywiadzie) wskazano, że ryzyko poważnego krwawienia było niskie dla wszystkich chorych, jednak w przypadku chorych z ≥ 1 cechą wysokiego ryzyka REACH/CART było o 1,7 do 1,8 razy wyższe niż wśród chorych bez cech wysokiego ryzyka. Obserwowany jest wzrost liczby krwawień związany ze stosowaniem RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA, jednak nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.

Punkty końcowe związane z krwawieniami wśród chorych podzielonych wg kategorii ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych – randomizowana część badania **COMPASS**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, punkt czasowy [mies.]	Podgrupa	RYW + ASA			PLC + ASA			n zdarzeń, które spowodowano (95% CI)**	RD (95% CI) [%]***	HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	K-M [%]*	n (%)	N	K-M [%]*				
Krwawienia – podgrupy chorych na przewlekły zespół wieńcowy analizowane wg ryzyka zgodnie ze skalą CHADS-P₂A₂RC[^]													
COMPASS (Würtz 2024)	Krwawienie prowadzące do zgonu lub do narządu krytycznego	b/d	Chorzy z niskim/umiarkowanym ryzykiem (wynik 0-3 zgodnie z CHADS-P ₂ A ₂ RC), bez chorych z przebyłym udarem	23 (0,6)	3 613	b/d	17 (0,5)	3 581	b/d	b/d	0,23 (-0,30; 0,76)	1,35 (0,72; 2,53)	NIE
			Chorzy z wysokim ryzykiem (wynik 4-10 zgodnie z CHADS-P ₂ A ₂ RC), bez chorych z przebyłym udarem	37 (1,0)	3 751	b/d	31 (0,8)	3 725	b/d	b/d	0,21 (-0,43; 0,85)	1,18 (0,73; 1,90)	NIE
			Chorzy z niskim/umiarkowanym ryzykiem (wynik 0-3 zgodnie z CHADS-P ₂ A ₂ RC), w tym chorzy	26 (0,7)	3 699	b/d	17 (0,5)	3 670	b/d	b/d	0,31 (-0,22; 0,84)	1,53 (0,83; 2,83)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, punkt czasowy [mies.]	Podgrupa	RYW + ASA			PLC + ASA			n zdarzeń, które spowodowano (95% CI)**	RD (95% CI) [%]***	HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	K-M [%]*	n (%)	N	K-M [%]*				
			z przebyłym udarem										
			Chorzy z wysokim ryzykiem (wynik 4-10 zgodnie z CHADS-P ₂ A ₂ RC), w tym chorzy z przebyłym udarem	38 (1,0)	3 915	b/d	32 (0,8)	3 875	b/d	b/d	0,19 (-0,42; 0,81)	1,17 (0,73; 1,87)	NIE
Krwawienia – podgrupy analizowane wg ryzyka zgodnie z kryteriami REACH#													
COMPASS (Anand 2019)	Krwawienie prowadzące do zgonu lub do narządu krytycznego	30	Chorzy bez wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami REACH	30 (0,7)	4 566	0,83	23 (0,5)	4 532	0,66	2 (-2,6; 6,1)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z cechą wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami REACH	48 (1,1)	4 586	1,42	35 (0,8)	4 594	1,13	3 (-3,5; 9,2)	b/d	b/d	b/d
	Krwawienie zgodnie z kryteriami ISTH###		Chorzy bez wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami REACH	139 (3,0)	4 566	3,69	74 (1,6)	4 532	2,10	15,9 (7,5; 24,4)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z cechą wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami REACH	149 (3,3)	4 586	4,30	96 (2,1)	4 594	2,90	13,9 (3,7; 24,2)	b/d	b/d	b/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, punkt czasowy [mies.]	Podgrupa	RYW + ASA			PLC + ASA			n zdarzeń, które spowodowano (95% CI)**	RD (95% CI) [%]***	HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	K-M [%]*	n (%)	N	K-M [%]*				
			z kryteriami REACH										
Krwawienia – podgrupy analizowane wg ryzyka zgodnie z kryteriami CART##													
COMPASS (Anand 2019)	Krwawienie prowadzące do zgonu lub do narządu krytycznego	30	Chorzy bez wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami CART	24 (0,7)	3 717	0,97	16 (0,4)	3 662	0,60	4 (-1,7; 9,0)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z cechą wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami CART	54 (1,0)	5 435	1,21	42 (0,8)	5 464	1,09	1 (-4,0; 6,4)	b/d	b/d	b/d
	Krwawienie zgodnie z kryteriami ISTH###		Chorzy bez wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami CART	116 (3,1)	3 717	3,88	69 (1,9)	3 662	2,55	13,3 (3,1; 23,5)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z cechą wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami CART	172 (3,2)	5 435	4,05	101 (1,9)	5 464	2,42	16,3 (7,7; 24,9)	b/d	b/d	b/d

* wskaźnik ryzyka na dla okresu obserwacji 30 mies.

**zdarzenia, które spowodowano w związku z zastosowaniem RYW + ASA w porównaniu z PLC + ASA; analizowano dla okresu obserwacji 30 mies. na 1 000 chorych

***analizowano dla okresu obserwacji 30 mies.

^zgodnie z oceną ryzyka klinicznego w skali CHADS-P₂A₂RC punkty przypisuje się w następujący sposób: 1 punkt dla zastoinowej niewydolności serca, nadciśnienia, wieku 65–74 r.ż., cukrzycy, aktywnego palenia tytoniu, choroby nerek i wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca; 2 punkty wiekowi ≥75 r.ż. i PAD. Na podstawie wyników badań walidacyjnych chorych podzielono na 2 podgrupy – niskiego/umiarkowanego ryzyka (wynik 0–3 punkty) i wysokiego ryzyka (wynik ≥4 punkty), w których wynik ≥4 był związany ze szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia MACE i zgonu z dowolnej przyczyny

#czynniki ryzyka REACH: choroba naczyniowa dotykająca ≥ 2 lokalizacje w wywiadzie, HF w wywiadzie, mała wartość eGFR

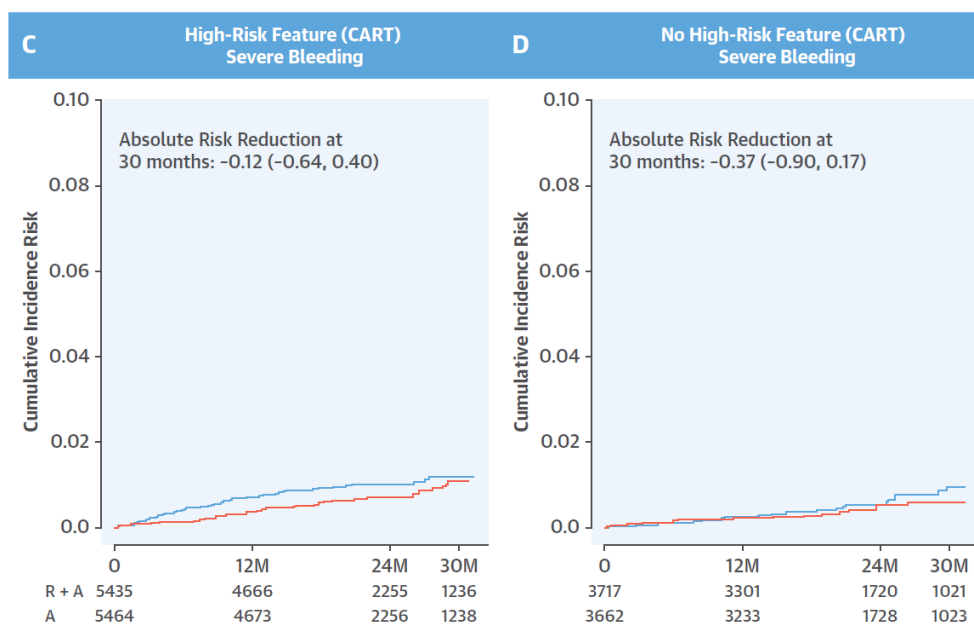
##czynniki ryzyka CART: choroba naczyniowa dotykająca ≥ 2 lokalizacje, HF w wywiadzie, cukrzyca w wywiadzie

###zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ISTH, tj. (1) krwawienie śmiertelne i/lub (2) objawowe krwawienie w krytycznym obszarze lub narządzie, takim jak krwawienie śródczaszkowe, śródrdzeniowe, wewnątrzgałkowe, zaotrzewnowe, wewnątrzstawowe lub osierdziowe lub domięśniowe z zespołem ciasnoty przedziałów powięziowych, lub krwawienie do miejsca operowanego wymagające ponownej operacji i/lub (3) krwawienie prowadzące do hospitalizacji

Liczba poważnych krwawień (tj. prowadzących do zgonu lub do narządu krytycznego), które spowodowano w podziale na podgrupy chorych wg obecności lub braku czynnika ryzyka REACH i CART była niska, niezależnie od analizowanej grupy leczenia.

Rysunek 22.

Ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia wśród chorych z cechą wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami CART (C) oraz bez tej cechy (D), przyjmujących RYW + ASA lub PLC + ASA po 30 mies. – randomizowana część badania COMPASS*



*ryzyko poważnych krwawień jest oznaczone czerwoną linią (grupa PLC + ASA). Bezwzględna różnica ryzyka jest oznaczona niebieską linią (RYW + ASA)

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Anand 2019)

5.1.2. Terapie stosowane po wystąpieniu krwawienia

W ogólnej populacji badania COMPASS poważne krwawienia najczęściej były leczone z zastosowaniem transfuzji czerwonych krwinek. Transfuzję w czasie 48 godz. od krwawienia zastosowano w badaniu COMPASS częściej w grupie stosującej RYW niż w grupie kontrolnej (1% vs 0,5%), a ryzyko transfuzji było istotnie statystycznie wyższe w grupie badanej niż kontrolnej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 27.

Terapie stosowane po pierwszym wystąpieniu poważnego krwawienia wśród chorych w randomizowanej części badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA		PLC + ASA		HR (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N			
COMPASS (Connolly 2018)	Transfuzja w czasie 48 godz. od krwawienia	1,95*	79 (1,0)	8 313	41 (0,5)	8 261	1,92 (1,31; 2,80)	TAK; p=0,0006	
COMPASS (Eikelboom 2017, Eikelboom 2019)	Transfuzja czerwonych krwinek	23 (47 [^])	87 (30,2)	288**	44 (25,9)	170**	b/d	b/d	
	Płytki krwi		6 (2,1)		8 (4,7)		b/d	b/d	
	Czynniki krzepnięcia		Świeże mrożone osocze		16 (5,6)		11 (6,5)	b/d	b/d
			Krioprecypitat		1 (0,3)		2 (1,2)	b/d	b/d
			Koncentraty kompleksu protrombiny		6 (2,1)		4 (2,4)	b/d	b/d
			Inne koncentraty czynników krzepnięcia		2 (0,7)		0 (0,0)	b/d	b/d
	Rekombinowany czynnik VIIa		0 (0,0)		1 (0,6)		b/d	b/d	
	Terapia antyfibrynolityczna		3 (1,0)		2 (1,2)		b/d	b/d	

*raportowano jako średnia [lata]

**całkowita liczba chorych, u których w czasie badania wystąpiło poważne krwawienie

[^]wartość maks. z publikacji Eikelboom 2017

5.1.3. Ogólna ocena bezpieczeństwa

5.1.3.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania RYW+ASA oceniane zgodnie z klasyfikacją MedDRA nie różniło się znacząco od bezpieczeństwa stosowania PLC+ASA. U 721 (7,9%) z 9 152 chorych leczonych RYW+ASA zaobserwowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych. Bardzo podobny odsetek chorych zgłaszających ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano w grupie stosującej PLC+ASA – 662 (7,3%) z 9 126 chorych. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Spośród najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych (>1% chorych) można wyróżnić zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), a częstość tych zdarzeń nie różniła się między grupą RYW+ASA i PLC+ASA. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze wystąpiły u ok. 2% chorych w obu analizowanych grupach, natomiast nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone – u mniej niż 2% chorych w obu grupach. Pozostałe zdarzenia niepożądane obserwowano u <1% chorych w obu grupach. Statystycznie istotna różnica między grupami RYW+ASA a PLC+ASA na korzyść PLC+ASA została zaobserwowana dla zdarzeń z grupy zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń w obrębie oka, zaburzeń nerek i dróg moczowych oraz zdarzeń, do których nie został przydzielony kod MedDRA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tab6ela 28.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA		PLC + ASA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
COMPASS (Eikelboom 2017)	≥1 SAE	23 (47)	721 (7,9)	9 152	662 (7,3)	9 126	1,09 (0,98; 1,22)	0,01 (-0,001; 0,01)	n/d	NIE
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		165 (1,8)		171 (1,9)		0,96 (0,77; 1,19)	-0,001 (-0,005; 0,003)	n/d	NIE
	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		147 (1,6)		123 (1,3)		1,19 (0,94; 1,52)	0,03 (-0,001; 0,06)	n/d	NIE
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego		33 (0,4)		13 (0,1)		2,54 (1,33; 4,82)	0,002 (0,001; 0,004)	500 (250; 1 000)	TAK
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		28 (0,3)		22 (0,2)		1,27 (0,73; 2,22)	0,001 (-0,001; 0,002)	n/d	NIE
	Zaburzenia układu nerwowego		42 (0,5)		33 (0,4)		1,27 (0,80; 2,01)	0,001 (-0,001; 0,003)	n/d	NIE
	Zaburzenia oka		38 (0,4)		19 (0,2)		2,00 (1,15; 3,47)	0,002 (0,001; 0,004)	500 (250; 1 000)	TAK
	Zaburzenia serca		21 (0,2)		30 (0,3)		0,70 (0,40; 1,22)	-0,001 (-0,003; 0,001)	n/d	NIE
	Zaburzenia naczyniowe		17 (0,2)		16 (0,2)		1,06 (0,54; 2,10)	0,001 (-0,001; 0,001)	n/d	NIE
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		39 (0,4)		49 (0,5)		0,79 (0,52; 1,21)	-0,001 (-0,003; 0,001)	n/d	NIE
	Zaburzenia żołądka i jelit		93 (1,0)		89 (1,0)		1,04 (0,78; 1,40)	0,0004 (-0,003; 0,003)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA		PLC + ASA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		41 (0,4)		35 (0,4)		1,17 (0,74; 1,84)	0,001 (-0,001; 0,003)	n/d	NIE
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		15 (0,2)		14 (0,2)		1,07 (0,52; 2,21)	0,0001 (-0,001; 0,001)	n/d	NIE
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		31 (0,3)		31 (0,3)		1,00 (0,61; 1,64)	-0,0000 (-0,002; 0,002)	n/d	NIE
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych		75 (0,8)		35 (0,4)		2,15 (1,44; 3,21)	0,004 (0,002; 0,01)	250 (100; 500)	TAK
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		38 (0,4)		33 (0,4)		1,15 (0,72; 1,83)	0,0005 (-0,001; 0,002)	n/d	NIE
	Badania diagnostyczne		25 (0,3)		23 (0,3)		1,08 (0,61; 1,91)	0,002 (-0,001; 0,002)	n/d	NIE
	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		46 (0,5)		29 (0,3)		1,58 (0,99; 2,52)	0,002 (-0,0000; 0,004)	n/d	NIE
	Procedury medyczne i chirurgiczne		22 (0,2)		24 (0,3)		0,91 (0,51; 1,63)	-0,0002 (-0,002; 0,001)	n/d	NIE
	Inne		32 (0,3)		23 (0,3)		1,39 (0,81; 2,37)	0,001 (-0,001; 0,003)	n/d	NIE
	Ciężkie zdarzenia niepożądane, do których nie został przydzielony kod MedDRA*		1 (<0,1)		8 (<0,1)		0,12 (0,02; 1,00)	-0,001 (-0,001; -0,0001)	1 000 (1 000; 10 000)	TAK

*zdarzenia, które na czas publikacji były oceniane przez sponsora lub dla których w ośrodkach badawczych toczyły się procesy wyjaśniające

5.1.3.2. Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z analizą przedstawioną w dokumencie *EMA EPAR 2018*, zdarzenia niepożądane (AE) ogółem zaobserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach – zgłaszało je 14,7% chorych stosujących RYW + ASA oraz 13,8% chorych stosujących PLC + ASA a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Mniejszy odsetek chorych zgłaszał zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie leczenia (TEAE, ok. 13% chorych w obu grupach), a poważne TEAE (TESAE) zgłaszało ok. 6-7% chorych w obu grupach; istotność statystyczna dla różnic między grupami nie została osiągnięta dla żadnego tych punktów końcowych.

Znamienna różnica na korzyść PLC + ASA była obserwowana w analizie AE zgłaszanych w okresie do przerwania leczenia, TEAE oraz TESAE związanych z badanym lekiem przeciwzakrzepowym i trwałego przerwania leczenia z powodu TEAE, jednak w żadnej z analiz odsetek chorych zgłaszających zdarzenie nie przekroczył 5% w żadnej z grup.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń związanych z badanym lekiem) w badaniu COMPASS*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA		PLC + ASA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
COMPASS (EMA EPAR 2018)	Dowolne AE	b/d	1344 (14,7)	9 134	1 254 (13,8)	9 107	1,08 (0,99; 1,17)	0,01 (-0,001; 0,02)	n/d	NIE
	TEAE		1 219 (13,3)		1 140 (12,5)		1,08 (0,99; 1,17)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d	NIE
	AE po leczeniu		252 (2,8)		214 (2,3)		1,18 (0,98; 1,42)	0,004 (-0,001; 0,01)	n/d	NIE
	AE przed przerwaniem leczenia**		410 (4,5)		331 (3,6)		1,25 (1,07; 1,44)	0,0085 (0,003; 0,014)	117 (71; 333)	TAK
	SAE		784 (8,6)		713 (7,8)		1,11 (0,99; 1,23)	0,01 (-0,0004; 0,02)	n/d	NIE
	TESAE		641 (7,0)		582 (6,4)		1,11 (0,98; 1,24)	0,01 (-0,001; 0,01)	n/d	NIE
	AE prowadzące do zgonu		203 (2,2)		204 (2,2)		0,99 (0,82; 1,21)	-0,0002 (-0,005; 0,004)	n/d	NIE
	TEAE związane z badanym lekiem		417 (4,6)		286 (3,1)		1,48 (1,27; 1,72)	0,01 (0,01; 0,02)	100 (50; 100)	TAK
	TESAE związane z badanym lekiem		53 (0,6)		20 (0,2)		2,65 (1,58; 4,44)	0,003 (0,002; 0,01)	333 (100; 500)	TAK
	Trwałe przerwanie leku badanego z powodu TEAE		312 (3,4)		238 (2,6)		1,32 (1,11; 1,56)	0,01 (0,003; 0,01)	100 (100; 333)	TAK
	Trwałe przerwanie leku badanego z powodu TESAE		75 (0,8)		64 (0,7)		1,17 (0,84; 1,63)	0,001 (-0,001; 0,004)	n/d	NIE

*brano pod uwagę wyłącznie AE, które wystąpiły po randomizacji, w tym zdarzenia specjalnego zainteresowania

**wszystkie zdarzenia, które rozpoczęły się w czasie 30 dni przed przedwczesnym, trwałym przerwaniem leczenia któregośkolwiek z przeciwzakrzepowych leków stosowanych w badaniu, ale nie wcześniej niż w dniu randomizacji

5.2. Długoterminowe przedłużenie badania *COMPASS*

Bezpieczeństwo związane ze stosowaniem RYW w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA zostało potwierdzone w otwartym przedłużeniu badania *COMPASS*, w ramach którego chorzy byli obserwowali średnio przez 427,6 dni.

Warto podkreślić, że w czasie tej fazy badania wskaźniki poważnych krwawień były niższe w porównaniu do fazy randomizowanej badania – wskaźnik dla wszystkich poważnych krwawień zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją ISTH wyniósł 1,01 oraz 1,67 na 100 PY odpowiednio w otwartym przedłużeniu badania oraz w randomizowanej fazie badania. Tendencja była podobna dla podkategorii poważnych krwawień zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją ISTH, a także dla krwawienia analizowanego wg miejsca (śródczaszkowe oraz żołądkowo-jelitowe).

W analizie wyników długoterminowego przedłużenia badania związanych z niewielkimi krwawieniami raportowano zmniejszenie wskaźników częstości występowania aż o połowę w porównaniu do randomizowanej części badania (2,49 vs 5,11 na 100 PY).

Powyższe wnioski zostały potwierdzone w analizie chorych w podgrupach w zależności od leczenia stosowanego w randomizowanej części badania – częstość występowania zmodyfikowanych poważnych krwawień zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją ISTH w fazie otwartej badania była zdecydowanie niższa w porównaniu z randomizowaną fazą badania w grupie stosującej RYW od początku badania. U chorych pierwotnie przydzielonych losowo do grupy otrzymującej PLC + ASA, częstość występowania poważnego krwawienia wg zmodyfikowanych kryteriów ISTH była podobna w obu fazach badania.

Wyniki otrzymane w tej fazie badania należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ włączeni do niej chorzy charakteryzowali się występowaniem niższego ryzyka w porównaniu do populacji w randomizowanej fazie badania. Jednocześnie chorzy w długoterminowym przedłużeniu badania *COMPASS* byli kilka lat starsi w porównaniu do chorych włączanych do fazy randomizowanej i z tego względu można oczekiwać, że byli narażeni na większe ryzyko wystąpienia krwawień.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 30.
Wyniki związane z poważnymi lub niewielkimi krwawieniami – długoterminowe przedłużenie badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (SD) [dni]	n (%*)	N	N/100 PY (95% CI)**
Poważne krwawienia					
<i>COMPASS LTOLE (Eikelboom 2022)</i>	Poważne krwawienie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH)	Ogółem	152 (1,2)	12 964	1,01 (0,86; 1,19)
		Zakończone zgonem	9 (0,1)		0,06 (0,03; 0,11)
		Do narządu krytycznego (bez zgonu)	40 (0,3)		0,27 (0,19; 0,36)
		Wymagające ponownej operacji (bez zgonu i niedotyczące narządu krytycznego)	12 (0,1)		<0,1 (0,04; 0,14)
		Wymagające hospitalizacji (bez zgonu, niedotyczące narządu krytycznego, nieprowadzące do ponownej operacji)	90 (0,7)		0,60 (0,48; 0,73)
	Poważne krwawienie żołądkowo-jelitowe	45 (0,3)	0,30 (0,22; 0,40)		
	Poważne krwawienie śródczaszkowe	16 (0,1)	0,11 (0,06; 0,17)		
Inne krwawienia					
<i>COMPASS LTOLE (Eikelboom 2022)</i>	Niewielkie krwawienie	427,6 (205,2)	370 (2,9)	12 964	2,49 (2,24; 2,75)

*odsetki obliczono samodzielnie

**współczynnik częstości szacowany jako liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia, podzielona przez skumulowany czas ryzyka w populacji referencyjnej, gdzie podmiot nie był już zagrożony, kiedy wystąpiło już zdarzenie

Tabela 31.

Wyniki dotyczące występowania poważnych krwawień dla podgrup chorych podzielonych wg leczenia stosowanego w randomizowanej części badania w badaniu COMPASS oraz jego przedłużeniu

Badanie (publikacja)	Podgrupa	Punkt końcowy	OBS, średnia (SD) [dni]	N	N/100 PY (95% CI)
Randomizowana część badania					
<i>COMPASS (Eikelboom 2017, Eikelboom 2022)</i>	Chorzy stosujący RYW 2,5 mg bid + ASA w randomizowanej części badania	Poważne krwawienie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH)	b/d	4 399	1,62 (1,45; 1,82)
	Chorzy stosujący PLC + ASA w randomizowanej części badania			4 273	0,98 (0,84; 1,13)
Długoterminowe przedłużenie badania					
<i>COMPASS LTOLE (Eikelboom 2022)</i>	Chorzy stosujący RYW 2,5 mg bid + ASA w randomizowanej części badania	Poważne krwawienie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH)	427,6 (205,2)	4 399	0,79 (0,56; 1,07)
	Chorzy stosujący PLC + ASA w randomizowanej części badania			4 273	1,13 (0,85; 1,47)

5.3. Badanie *VOYAGER PAD*

Bezpieczeństwo RYW u chorych z chorobą tętnic obwodowych, którzy przeszli skuteczną rewaskularyzację oceniono w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu *VOYAGER PAD* (publikacja *Bonaca 2020*). Chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej rywaroksaban (2,5 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z ASA lub placebo w skojarzeniu z ASA. Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 28 miesięcy (IQR: 22; 34).

Dodatkowo w analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane z następujących publikacji, zawierających dodatkowe wyniki do badania *VOYAGER PAD*:

- *Hiatt 2020* – w której analizowano czy kłopidogrel modyfikuje bezpieczeństwo rywaroksabanu w badaniu *VOYAGER PAD*²⁸;
- *Krantz 2021* – w której przedstawiono analizę wyników z badania *VOYAGER PAD* u chorych ≥ 75 r.ż.²⁹;
- *Canonico 2024* – w której analizowano bezpieczeństwo i skuteczność niskiej dawki RYW + ASA u wątplych chorych po rewaskularyzacji kończyn dolnych w badaniu

²⁸ Kłopidogrel jest powszechnie stosowany w skojarzeniu z ASA jako krótkotrwały lek po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej. Kłopidogrel stosowano u 51% chorych w badaniu; 49% nie przyjmowało kłopidogrelu, a u 17 (0,3%) nie można było ustalić, czy przyjmowali kłopidogrel w momencie randomizacji. Spośród chorych przyjmujących kłopidogrel, 1 658 zostało zrandomizowanych do rywaroksabanu, a 1 655 do placebo; spośród chorych nieprzyjmujących kłopidogrelu, 1 621 zostało zrandomizowanych do rywaroksabanu, a 1 613 do placebo. Mediana czasu stosowania kłopidogrelu była podobna w grupie badanej (29,0 dni; przedział międzykwartyłowy, 25,0–49,5 dni) i kontrolnej (29,0 dni; przedział międzykwartyłowy, 26,0–50,0 dni). Wśród chorych przydzielonych losowo do grupy rywaroksabanu, 59,6% przyjmowało kłopidogrel przez ≤ 30 dni, a wśród chorych przydzielonych losowo do grupy placebo plus ASA, 56,5% przyjmowało kłopidogrel przez ≤ 30 dni. Około 3,2% przyjmowało kłopidogrel przez > 180 dni

²⁹ Zaawansowany wiek wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia i niekorzystnym stosunkiem korzyści do ryzyka w przewlekłej chorobie tętnic wieńcowych. Starszy wiek określono wstępnie jako ≥ 75 r.ż. przed zamknięciem bazy danych, co jest analogiczne do najwyższej grupy wiekowej określonej w badaniu *COMPASS*. Ogółem 1 330 (20%) z 6 564 chorych włączonych do badania *VOYAGER PAD* było w momencie randomizacji ≥ 75 r.ż. U chorych w wieku ≥ 75 r.ż. stwierdzono znacznie większą częstość występowania czynników ryzyka chorób układu krążenia, w tym nadciśnienia i przewlekłej choroby nerek

VOYAGER PAD. Chorzy wątli³⁰ są narażeni na zwiększone ryzyko zdarzeń niedokrwiennej i krwawienia;

Głównym punktem końcowym analizowanym w ramach oceny bezpieczeństwa były poważne krwawienia, zdefiniowane zgodnie z klasyfikacją trombolizy w zawale mięśnia sercowego (TIMI). Poważne krwawienia zgodnie z definicją Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH) stanowiły drugorzędowy wynik dotyczący bezpieczeństwa.

Bezpieczeństwo RYW vs ASA w badaniu *VOYAGER PAD* oceniono względem następujących punktów końcowych:

- prawdopodobieństwo występowania krwawień;
- ogólna ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie i prowadzące do przerwania leczenia) klasyfikowane zgodnie z MedDRA.

Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Wyniki dot. bezpieczeństwa przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.3.1. Zdarzenia związane z krwawieniem

Poważne krwawienie według definicji TIMI wystąpiło w badaniu u 62 (1,9%) chorych w grupie otrzymującej rywaroksaban i u 44 (1,4%) chorych w grupie PLC+ASA, przy czym częstość występowania według szacunków Kaplana-Meiera po 3 latach wynosiła odpowiednio 2,65% i 1,87% (HR [95% CI] wynosił 1,43 [0,97; 2,10] a p-wartość 0,07).

Częstość występowania poważnych krwawień według definicji TIMI nie różniła się istotnie pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Nie stwierdzono również różnic w ryzyku wystąpienia

³⁰ Chorzy zostali sklasyfikowani jako wątli (ang. *fragile*) na podstawie wstępnie określonych kryteriów (wiek >75 r.ż. lub masa ciała ≤50 kg lub szacowany wyjściowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej <50 ml/min/1,73 m²). Ogółem 1 674 (25,5%) z 6 564 chorych przydzielonych losowo do grup w ramach badania *VOYAGER PAD* spełniało wstępnie określoną definicję bycia wątłym (ang. *fragile*). U chorych z rozpatrywanej podgrupy częściej występowały czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby współistniejące, w tym nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca, choroba niedokrwiennej serca, choroba tętnic szyjnych i wcześniejsza amputacja kończyny.

poważnego krwawienia według TIMI pomiędzy głównymi podgrupami (szczegóły przedstawiono w Załączniku 12.3).

Poważne krwawienie zgodnie z definicją ISTH odnotowano w badaniu u 140 (4,3%) chorych w grupie otrzymującej RYW w porównaniu ze 100 (3,1%) chorymi w grupie kontrolnej (szacunki Kaplana-Meiera dotyczące częstości występowania po 3 latach wynosiły 5,94% w przypadku rywaroksabanu i 4,06% w przypadku ASA). Częstość występowania poważnych krwawień wg definicji ISTH była większa w przypadku grupy stosującej rywaroksaban i ASA niż samą ASA. Różnica między grupami dla tego punktu końcowego była znamienna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej ($p = 0,007$).

Krwawienie stopnia 3b lub wyższego wg BARC wystąpiło u 2,9% chorych w grupie otrzymującej rywaroksaban i u 2,3% chorych w grupie kontrolnej (HR [95% CI] wynosił 1,29 [0,95; 1,76]; $p = 0,10$).

Analiza w podgrupach

Według danych z publikacji *Hiatt 2020* RYW był związany z większą liczbą poważnych krwawień TIMI niezależnie od zastosowania kłopidogrelu. U chorych otrzymujących kłopidogrel, poważne krwawienie TIMI wystąpiło u 1,9% chorych w grupie RYW i 1,5% w grupie PLC. U chorych, którzy nie otrzymywali kłopidogrelu, poważne krwawienie TIMI odnotowano u 1,9% chorych w grupie rywaroksabanu i 1,3% w grupie kontrolnej. Częstość występowania krwotoków wewnątrzczaszkowych i krwotoków śmiertelnych była niska i podobna niezależnie od ekspozycji na kłopidogrel.

Poważne krwawienie wg definicji ISTH, wstępnie określony drugorzędowy wynik dot. bezpieczeństwa, występowało częściej niż główne krwawienie TIMI, ze znaczącym wzrostem w grupie rywaroksabanu w porównaniu z placebo, ale nie odnotowano różnic w zależności od stosowania kłopidogrelu. Około połowa ekspozycji na kłopidogrel miała miejsce w czasie 30 dni – czas stosowania kłopidogrelu wynosił <6 miesięcy u większości chorych (97%). W ocenie wczesnych punktów czasowych, w czasie pierwszych 180 dni, całkowity wzrost ryzyka poważnego krwawienia wg definicji ISTH po 180 dniach wyniósł 1,2% przy stosowaniu kłopidogrelu i 0,4% bez niego, co sugeruje zwiększone ryzyko krwawienia przy stosowaniu kłopidogrelu.

W czasie 365 dni po randomizacji, wskaźnik Kaplana-Meiera dla częstości występowania poważnego krwawienia wg definicji ISTH dla rywaroksabanu w porównaniu z placebo wykazał bezwzględny wzrost ryzyka o 0,68% przy stosowaniu bez kłopidogrelu, 0,46% przy stosowaniu kłopidogrelu ≤ 30 dni i 2,79% przy stosowaniu >30 dni (szczegółowe dane przedstawiono w Załączniku 12.3.1). W czasie 365 dni spowodowało to, że współczynniki ryzyka dla rywaroksabanu w porównaniu z placebo wyniosły 1,37 (95% CI: 0,83; 2,25) przy braku stosowania kłopidogrelu, 1,30 (95% CI: 0,68; 2,47) przy stosowaniu kłopidogrelu ≤ 30 dni i 3,20 (95% CI: 1,44; 7,13) przy stosowaniu >30 dni (p dla interakcji = 0,07).

Podsumowując, jednoczesne stosowanie kłopidogrelu w badaniu VOYAGER PAD, szczególnie przez okres >30 dni, wiązało się z liczbowo zwiększonym ryzykiem poważnego krwawienia. Jeśli stosuje się kłopidogrel, w celu zmniejszenia powikłań zabiegowych w krótkim okresie, czas trwania ≤ 30 dni, jest on związany z mniejszym krwawieniem (szczegółowe dane przedstawiono w Załączniku 12.3.1).

W publikacji Krantz 2021 przedstawiono wyniki dotyczące krwawienia według kategorii wiekowej chorych. Częstość krwawień była istotnie wyższa i wzrosła ponad dwukrotnie u chorych otrzymujących placebo w wieku ≥ 75 r.ż. w porównaniu z chorymi <75 r.ż. Obejmowało to poważne krwawienia według TIMI (3,50% w porównaniu z 1,50%), krwawienia wewnątrzczaszkowe (2,26% w porównaniu z 0,61%), krwawienia BARC 3b i wyższe (4,95% w porównaniu z 2,45%) oraz poważne krwawienia według ISTH (6,83% w porównaniu z 3,42%). Nie wykazano heterogeniczności wyników w częstości występowania krwotoków wewnątrzczaszkowych ani śmiertelnych krwawień zależnie od wieku.

Zgodnie z wnioskowaniem autorów publikacji *Canonico 2024* rywaroksaban liczbowo zwiększył główny wynik dotyczący bezpieczeństwa tj. poważnego krwawienia wg TIMI, jednak bez widocznej modyfikacji efektu w podgrupie chorych wątych. Podobnie odnotowano wzrost ryzyka poważnego krwawienia według ISTH niezależnie od podgrupy. W podgrupie chorych wątych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Ryzyko krwawienia u chorych stosujących RYW w przypadku wątych chorych było spójne dla poważnego krwawienia według TIMI i poważnego krwawienia według ISTH niezależnie od jednoczesnego stosowania kłopidogrelu.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Wyniki związane z poważnymi lub niewielkimi krwawieniami w badaniu VOYAGER PAD

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana	RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS
				n (%)	K-M (%)*	N**	n (%)	K-M (%)*	N**		
Główny wynik dotyczący bezpieczeństwa: poważne krwawienie według definicji TIMI											
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Ogółem	Ogółem	28 (22; 34)	62 (1,9)	2,65	3 256	44 (1,4)	1,87	3 248	1,43 (0,97; 2,10)	NIE p=0,07
VOYAGER PAD (Hiatt 2020)		Chorzy stosujący kłopidogrel		b/d (1,9)	b/d	3 249	b/d (1,5)	b/d	3 238	1,33 (0,78; 2,26)	NIE p=0,71^
		Chorzy niestosujący kłopidogrelu		b/d (1,9)	b/d		b/d (1,3)	b/d		1,55 (0,88; 2,72)	
VOYAGER PAD (Krantz 2021)		<75 r.ż. #		46 (1,8)	2,31	b/d	29 (1,1)	1,50	b/d	1,60 (1,01; 2,55)	TAK p=0,0444
		≥75 r.ż.		16 (2,4)	4,31	b/d	15 (2,3)	3,50	b/d	1,11 (0,55; 2,26)	NIE p=0,7632
VOYAGER PAD (Canonico 2024)^^^		Chorzy wąтли (ang. fragile)		23	4,6	b/d	15	4,3	b/d	1,54 (0,82; 2,91)	NIE
		Chorzy inni niż wąтли		37	2,1	b/d	27	1,5	b/d	1,37 (0,84; 2,23)	NIE
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)		Krwotoki śródczaszkowe		Ogółem	13 (0,4)	0,60	3 256	17 (0,5)	0,90	3 248	0,78 (0,38; 1,61)
VOYAGER PAD (Krantz 2021)	<75 r.ż.		11 (0,4)	0,62	b/d	10 (0,4)	0,61	b/d	1,13 (0,48; 2,67)	NIE	
	≥75 r.ż.		2 (0,3)	0,54	b/d	7 (1,1)	2,26	b/d	0,29 (0,06; 1,38)	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana	RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS
				n (%)	K-M (%)*	N**	n (%)	K-M (%)*	N**		
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Śmiertelne krwawienie	Ogółem		6 (0,2)	0,21	3 256	6 (0,2)	0,21	3 248	1,02 (0,33; 3,15)	NIE
VOYAGER PAD (Krantz 2021)		<75 r.ż.		6 (0,2)	0,26	b/d	5 (0,2)	0,23	b/d	1,21 (0,37; 3,98)	NIE
		≥75 r.ż.		0 (0,0)	0,00	b/d	1 (0,2)	0,16	b/d	n/d	NIE
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Krwawienie śródczaszkowe lub śmiertelne	Ogółem		17 (0,5)	0,74	3 256	19 (0,6)	0,97	3 248	0,91 (0,47; 1,76)	NIE
VOYAGER PAD (Hiatt 2020)		Chorzy stosujący kłopidogrel		b/d (0,2)	b/d	3 249	b/d (0,6)	b/d	3 238	0,44 (0,14; 1,44)	NIE p=0,13 [^]
		Chorzy niestosujący kłopidogrelu		b/d (0,8)	b/d		b/d (0,6)	b/d		1,34 (0,59; 3,05)	
VOYAGER PAD (Krantz 2021)		<75 r.ż. ^{##}		15 (0,6)	0,79	b/d	11 (0,4)	0,65	b/d	1,40 (0,64; 3,04)	NIE p=0,3994
		≥75 r.ż.		2 (0,3)	0,54	b/d	8 (1,2)	2,41	b/d	0,25 (0,05; 1,20)	NIE p=0,0616
Drugorzędowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa											
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Poważne krwawienie wg definicji ISTH	Ogółem		140 (4,3)	5,94	3 256	100 (3,1)	4,06	3 248	1,42 (1,10; 1,84)	TAK p=0,007
VOYAGER PAD (Hiatt 2020)		Chorzy stosujący kłopidogrel	28 (22; 34)	b/d (4,6)	b/d	3 249	b/d (3,4)	b/d	3 238	1,36 (0,96; 1,92)	NIE p=0,72 [^]
		Chorzy niestosujący kłopidogrelu		b/d (4,0)	b/d		b/d (2,8)	b/d		1,50 (1,02; 2,20)	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana	RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS
				n (%)	K-M (%) [*]	N ^{**}	n (%)	K-M (%) [*]	N ^{**}		
VOYAGER PAD (Krantz 2021)		<75 r.ż. ^{&}		102 (3,9)	5,10	b/d	68 (2,6)	3,42	b/d	1,52 (1,12; 2,07)	TAK p=0,0068
		≥75 r.ż.		38 (5,8)	9,94	b/d	32 (4,9)	6,83	b/d	1,22 (0,76; 1,96)	NIE p=0,4016
VOYAGER PAD (Canonico 2024) ^{^^^}		Chorzy wąтли (ang. <i>fragile</i>)		51	10,2	b/d	41	7,0	b/d	1,25 (0,83; 1,88)	NIE
		Chorzy inni niż wąтли		86	4,9	b/d	54	2,9	b/d	1,59 (1,14; 2,21)	TAK
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Poważne krwawienie wg definicji BARC ^{***^}	Ogółem		93 (2,9)	3,86	3 256	73 (2,3)	2,92	3 248	1,29 (0,95; 1,76)	NIE p=0,10
		<75 r.ż. ^{&&}		72 (2,8)	3,56	b/d	49 (1,9)	2,45	b/d	1,49 (1,04; 2,14)	TAK p=0,0252
		≥75 r.ż.		21 (3,2)	3,35	b/d	24 (3,7)	4,95	b/d	0,92 (0,51; 1,65)	NIE p=0,7773
VOYAGER PAD (Krantz 2021)	Niewielkie krwawienie wg kryteriów TIMI	<75 r.ż. ^{###}		34 (1,3)	1,54	b/d	18 (0,7)	0,91	b/d	1,90 (1,07; 3,36)	TAK p=0,0252
		≥75 r.ż.		12 (1,8)	3,82	b/d	13 (2,0)	2,25	b/d	0,93 (0,43; 2,05)	NIE p=0,8653

*oszacowania Kaplana-Meiera na przestrzeni 3 lat wskazane przez autorów badania

**analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku

***poważne krwawienie według Akademickiego Konsorcjum Badawczego Krwawień (BARC) definiuje się jako krwawienie stopnia 3b lub wyższego

[^]dla interakcji

^{^^}BARC 3b i wyżej

^{^^^}analiza dla chorych stosujących leczenie (ang. *on treatment analysis*)

#p-wartość dla interakcji wynosiła 0,3807

##p-wartość dla interakcji wynosiła 0,0536

###p-wartość dla interakcji wynosiła 0,1632

&p-wartość dla interakcji wynosiła 0,4387

&&p-wartość dla interakcji wynosiła 0,1614

5.3.2. Ogólna ocena bezpieczeństwa

5.3.2.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach w badaniu *VOYAGER PAD*. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego z rozpatrywanych w badaniu ciężkich zdarzeń.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych u >2% chorych i powstałych w trakcie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	RYW + ASA		PLC + ASA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u >2% chorych i powstałe w czasie leczenia									
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Co najmniej 1 SAE powstałe w trakcie leczenia	28 (22; 34)	948 (29,1)	3 256	927 (28,5)	3 248	1,03 (0,92; 1,14)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		119 (3,7)		119 (3,7)		1,00 (0,77; 1,29)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zaburzenia krwi i układu limfatycznego		23 (0,7)		13 (0,4)		1,77 (0,90; 3,50)	0,003 (-0,001; 0,01)	NIE
	Zaburzenia układu nerwowego		62 (1,9)		74 (2,3)		0,83 (0,59; 1,17)	-0,004 (-0,01; 0,003)	NIE
	Zaburzenia serca		101 (3,1)		111 (3,4)		0,90 (0,69; 1,19)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zaburzenia naczyniowe		270 (8,3)		272 (8,4)		0,99 (0,83; 1,18)	-0,0008 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		69 (2,1)		63 (1,9)		1,09 (0,78; 1,55)	0,0008 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		54 (1,7)		66 (2,0)		0,81 (0,57; 1,17)	-0,004 (-0,01; 0,003)	NIE
	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		109 (3,4)		114 (3,5)		0,95 (0,73; 1,24)	-0,002 (-0,01; 0,01)	NIE

*chorzy są uwzględnieni najwyżej raz w każdej klasie głównych układów i narządów i najwyżej raz w preferowanym terminie

5.3.2.2. Zdarzenia niepożądane

Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane odnotowano w badaniu *VOYAGER PAD* u 49,8% chorych w grupie badanej i u 49,4% chorych w grupie kontrolnej. Przerwanie leczenia w ramach badania ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia wystąpiło natomiast u 0,6% chorych w grupie RYW i chorych w grupie kontrolnej. Dla żadnej z rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic między grupami.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 34
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu VOYAGER PAD*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	RYW + ASA		PLC + ASA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem									
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	≥1 zdarzenie niepożądane	28 (22; 34)	1 623 (49,8)	3 256	1 605 (49,4)	3 248	1,02 (0,92; 1,12)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
	≥1 zdarzenie niepożądane które wystąpiło przed leczeniem		7 (0,2)		6 (0,2)		1,16 (0,39; 3,47)	0,0003 (-0,002; 0,003)	NIE
	≥1 zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia		1 485 (45,6)		1 491 (45,9)		0,99 (0,90; 1,09)	-0,003 (-0,03; 0,02)	NIE
	Przerwanie leczenia w ramach badania ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych powstałe w czasie leczenia		20 (0,6)		18 (0,6)		1,11 (0,59; 2,10)	0,0006 (-0,003; 0,004)	NIE
	Przerwanie leczenia w ramach badania ze względu na SAE powstałe w czasie leczenia		10 (0,3)		9 (0,3)		1,11 (0,45; 2,73)	0,0003 (-0,002; 0,003)	NIE
	≥1 zdarzenie niepożądane, które wystąpiło 2 dni po zakończeniu leczenia		395 (12,1)		362 (11,1)		1,10 (0,95; 1,28)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia[^]									
VOYAGER PAD (Bonaca 2020)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem	28 (22; 34)	4 (0,1)	3 256	2 (0,1)	3 248	2,00 (0,37; 10,91)	0,0006 (-0,0009; 0,002)	NIE
	Zaburzenia krwi i układu limfatycznego ogółem		1 (<0,1)		1 (<0,01)		1,00 (0,06; 15,96)	-0,0000 (-0,0009; 0,0009)	NIE
	Zaburzenia układu nerwowego ogółem		2 (0,1%)		4 (0,1)		0,50 (0,09; 2,72)	-0,0006 (-0,002; 0,0009)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	RYW + ASA		PLC + ASA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
	Zaburzenia serca ogółem		4 (0,1)		4 (0,1)		1,00 (0,25; 3,99)	-0,0000 (-0,002; 0,002)	NIE
	Migotanie przedsionków		3 (0,1)		4 (0,1)		0,75 (0,17; 3,34)	-0,0003 (-0,002; 0,001)	NIE
	Zaburzenia naczyniowe ogółem		1 (<0,1)		1 (<0,1)		1,00 (0,06; 15,96)	-0,0000 (-0,0009; 0,0009)	NIE
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem		1 (<0,1)		2 (0,1)		0,50 (0,05; 5,50)	-0,0003 (-0,001; 0,0007)	NIE
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem		1 (<0,1)		1 (<0,1)		1,00 (0,06; 15,96)	-0,0000 (-0,0009; 0,0009)	NIE

*chorzy są uwzględnieni najwyżej raz w każdej klasie głównych układów i narządów, i najwyżej raz w preferowanym terminie

^nie uwzględniono zdarzeń które wystąpiły z zerową częstością w którejkolwiek z grup

5.4. Badanie **COMMANDER HF**

Analizę wyników związanych z bezpieczeństwem dla rywaroksabanu (RYW) w dawce 2,5 mg bid w porównaniu do placebo (PLC) dopasowanego do RYW w populacji chorych na chorobę wieńcową (CAD) z przewlekłą niewydolnością serca (HF) z frakcją wyrzutową lewej komory wynoszącą 40% lub mniej i zwiększonym stężeniem peptydów natriuretycznych w osoczu oraz u których nie występowało migotanie przedsionków ustabilizowanych po epizodzie zdekompensowanej HF, przedstawiono na podstawie randomizowanego badania **COMMANDER HF** (publikacja *Zannad 2018*). Chorzy w obu grupach badawczych stosowali także leczenie standardowe na HF oraz ASA w maksymalnej dawce 100 mg (lub inny lek przeciwpłytkowy).

Informacje dot. punktu odcięcia i okresu obserwacji w badaniu przedstawiono w rozdziale 4.4

Do analizy włączono także dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawione w publikacji *Mehra 2019*.

Bezpieczeństwo RYW w badaniu **COMMANDER HF** oceniono względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia związane z krwawieniami;
- ogólna ocena bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane klasyfikowane zgodnie z MedDRA 20.1.

Wyniki dot. bezpieczeństwa z badania **COMMANDER HF** przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.4.1. Zdarzenia związane z krwawieniem

Głównym złożonym punktem końcowym związanym z bezpieczeństwem, analizowanym dla mediany czasu obserwacji 21,1 mies. było krwawienie prowadzące do zgonu lub krwawienie do przestrzeni krytycznej, które może spowodować trwałe kalectwo. Ten punkt końcowy wystąpił u 18 (0,7%) z 2 499 oraz 23 (0,9%) z 2 509 chorych odpowiednio w grupach RYW i PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Części składowe tego punktu końcowego były raportowane bardzo rzadko, a wyniki nie różniły się istotnie statystycznie między grupami.

W przypadku analizy w podgrupach chorych wyodrębnionych względem wyniku CHA₂DS₂-VASc w podgrupie CHA₂DS₂-VASc ≤4 również odnotowano mniejsze ryzyko w grupie RYW niż w PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie³¹.

Ciężkie krwawienia oceniane zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH), zdefiniowane jako jawne krwawienie związane ze spadkiem poziomu hemoglobiny o co najmniej 2 g/dl, transfuzją ≥2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub pełnej krwi, w miejscu krytycznym lub krwawienie skutkujące zgonem, były statystycznie istotnie częściej raportowane wśród chorych stosujących RYW niż PLC dla mediany okresu obserwacji 21,1 mies. (odpowiednio 3,3% vs 2,0% chorych, p=0,003). Statystycznie istotna różnica na korzyść PLC w porównaniu z RYW była obserwowana również w analizie liczby chorych z raportowanym spadkiem hemoglobiny o ≥2 g/dl (odpowiednio 2,2% i 1,2% chorych, p=0,005). Z kolei odsetki chorych z raportowaną transfuzją ≥2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub pełnej krwi, krwawieniem w miejscu krytycznym, krwawieniem skutkującym zgonem oraz wymagającym hospitalizacji były niskie i podobne w obu grupach (p>0,05 dla porównań między grupami).

Szczegółowe informacje dot. krwawień w populacji ogólnej przedstawiono w tabeli poniżej.

³¹ Ponieważ w grupie rywaroksabanu zdarzenia dotyczące krwawienia występowały rzadziej, nie zaobserwowano sygnału o szkodliwości klinicznej netto terapii RYW

Tabela 35
Zdarzenia związane z krwawieniami w badaniu COMMANDER HF*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Podgrupa	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + BSC			PLC + BSC			HR (95% CI)**	IS
					n (%)	Zdarzenia/100 PY	N	n (%)	Zdarzenia/100 PY	N		
COMMANDER HF (Zannad 2018)	Krwawienie prowadzące do zgonu lub krwawienie do przestrzeni krytycznej, które może spowodować trwałe kalectwo [^] – główny punkt końcowy oceny bezpieczeństwa		Ogółem	21,1 (12,9; 32,8)	18 (0,7)	0,44	2 499	23 (0,9)	0,55	2 509	0,80 (0,43; 1,49)***	NIE; p=0,48***
COMMANDER HF (Mehra 2019)			CHA ₂ DS ₂ -VASc ≤4		8 (0,6)	b/d	1 406	13 (0,9)	b/d	1 422	0,65 (0,27; 1,56)	NIE p=0,495 ^{&}
			CHA ₂ DS ₂ -VASc >4		10 (0,9)	b/d	1 093	10 (0,9)	b/d	1 087	1,00 (0,42; 2,40)	
COMMANDER HF (Zannad 2018)	Krwawienie śmiertelne [^]		Ogółem		9 (0,4)	0,22	2 499	9 (0,4)	0,22	2 509	1,03 (0,41; 2,59)	NIE; p=0,95
	Krwawienie do przestrzeni krytycznej, które może spowodować trwałe kalectwo [^]				13 (0,5)	0,32		20 (0,8)	0,48		0,67 (0,33; 1,34)	NIE; p=0,25
	Poważne krwawienie zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH) ^{^^}	Ogólnie			82 (3,3)	2,04		50 (2,0)	1,21		1,68 (1,18; 2,39)	TAK; p=0,003
		Spadek hemoglobiny o ≥2 g/dl			55 (2,2)	1,37		30 (1,2)	0,73		1,87 (1,20; 2,91)	TAK; p=0,005
		Transfuzja ≥2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub krwi pełnej		31 (1,2)	0,77	18 (0,7)		0,43	1,74 (0,98; 3,12)		NIE; p=0,06	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Podgrupa	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + BSC			PLC + BSC			HR (95% CI)**	IS
					n (%)	Zdarzenia/100 PY	N	n (%)	Zdarzenia/100 PY	N		
	Krwawienie w krytycznym miejscu				25 (1,0)	0,62		23 (0,9)	0,56		1,12 (0,63-; 1,97)	NIE; p=0,70
		Krwawienie prowadzące do zgonu			3 (0,1)	0,07		7 (0,3)	0,17		0,45 (0,12; 1,72)	NIE; p=0,23
	Krwawienie wymagające hospitalizacji				61 (2,4)	1,52		48 (1,9)	1,16		1,30 (0,89; 1,90)	NIE; p=0,17

*brane były pod uwagę zdarzenia, które wystąpiły w okresie obserwacji od przyjęcia pierwszej dawki RYW lub PLC do 2 dni po przyjęciu ostatniej dawki

**wartości HR i 95% CI raportowane w publikacji *Zannad 2018* pochodzą z modelu proporcjonalnych hazardów Coxa stratyfikowanego według regionu, przy czym jedynym analizowanym efektem było przypisanie do grupy badawczej. Wartości p (dwustronne) pochodzą z testu log-rank stratyfikowanego według regionu. 95% CI nie zostały skorygowane pod kątem wielokrotności, a wnioski wyciągnięte z tych przedziałów mogą nie być powtarzalne. Wartości HR i 95% CI raportowane w publikacji *Mehra 2019* pochodzą z modelu proporcjonalnych hazardów Coxa stratyfikowanego według regionu, skorygowanego o czas od indeksowego HF do randomizacji

***w publikacji *Mehra 2019* podano 0,81 (0,44; 1,49); p=0,491

^do każdego złożonego punktu do analizy włączano tylko pierwsze zdarzenie u danego chorego. Dla części składowych danego punktu końcowego włączone zostały wszystkie pierwsze zdarzenia dot. danej części składowej punktu końcowego

^^poważne krwawienie to jawne krwawienie związane ze spadkiem poziomu hemoglobiny o co najmniej 2 g/dl, transfuzją dwóch lub więcej jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub pełnej krwi, w miejscu krytycznym (doczaszkowe, dordzeniowe, wewnątrzgałkowe, osierdziowe, dostawowe, domięśniowe z zespołem ciasnoty lub zaotrzewnowe) lub krwawienie prowadzące do zgonu

&p-wartość interakcji

5.4.2. Ogólna ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania RYW oceniane dla mediany czasu obserwacji 21,1 mies. nie różniło się istotnie statystycznie od bezpieczeństwa stosowania PLC w zakresie żadnego z analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszało w badaniu 381 (15,5%) z 2 499 chorych leczonych RYW w porównaniu do 358 (14,3%) z 2 509 chorych stosujących PLC.

Spośród najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych można wyróżnić zakażenia i zarażenia pasożytnicze – raportowano je u 5,4% chorych w grupie RYW oraz 4,6% chorych w grupie PLC. U około 1-2% chorych w obu grupach obserwowano zaburzenia żołądka i jelit, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Pozostałe zdarzenia niepożądane obserwowano u <1% chorych w obu grupach.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu **COMMANDER HF**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
COMMANDER HF (Zannad 2018)	SAE	21,1 (12,9; 32,8)	381 (15,2)	2 499	358 (14,3)	2 509	1,08 (0,92; 1,26)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		134 (5,4)		112 (4,5)		1,21 (0,94; 1,57)	0,01 (-0,003; 0,02)	NIE
	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		40 (1,6)		42 (1,7)		0,96 (0,62; 1,48)	-0,001 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zaburzenia krwi i układu chłonnego		11 (0,4)		9 (0,4)		1,23 (0,51; 2,97)	0,001 (-0,003; 0,004)	NIE
	Zaburzenia układu immunologicznego		0 (0,0)		1 (<0,1)		0,14 (0,00; 6,85)	-0,0004 (-0,002; 0,001)	NIE
	Zaburzenia endokrynologiczne		1 (<0,1)		2 (0,1)		0,50 (0,05; 5,54)	-0,0004 (-0,002; 0,001)	NIE
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		36 (1,4)		34 (1,4)		1,06 (0,66; 1,71)	0,001 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zaburzenia psychiczne		5 (0,2)		5 (0,2)		1,00 (0,29; 3,47)	0,0000 (-0,003; 0,003)	NIE
	Zaburzenia układu nerwowego		15 (0,6)		15 (0,6)		1,00 (0,49; 2,06)	0,0000 (-0,004; 0,004)	NIE
	Zaburzenia oka		10 (0,4)		4 (0,2)		2,52 (0,79; 8,03)	0,002 (-0,001; 0,01)	NIE
	Zaburzenia ucha i błędnika		2 (0,1)		2 (0,1)		1,00 (0,14; 7,13)	0,0000 (-0,002; 0,002)	NIE
	Zaburzenia serca		3 (0,1)		3 (0,1)		1,00 (0,20; 4,98)	0,00 (-0,002; 0,002)	NIE
	Zaburzenia naczyniowe		13 (0,5)		10 (0,4)		1,31 (0,57; 2,99)	0,001 (-0,003; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		40 (1,6)		29 (1,2)		1,39 (0,86; 2,25)	0,004 (-0,002; 0,01)	NIE
	Zaburzenia żołądka i jelit		52 (2,1)		41 (1,6)		1,28 (0,85; 1,93)	0,005 (-0,003; 0,01)	NIE
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		18 (0,7)		19 (0,8)		0,95 (0,50; 1,82)	-0,0004 (-0,01; 0,004)	NIE
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		7 (0,3)		12 (0,5)		0,58 (0,23; 1,49)	-0,002 (-0,01; 0,001)	NIE
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		13 (0,5)		11 (0,4)		1,19 (0,53; 2,66)	0,001 (-0,003; 0,005)	NIE
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych		37 (1,5)		49 (2,0)		0,75 (0,49; 1,16)	-0,005 (-0,01; 0,003)	NIE
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		7 (0,3)		3 (0,1)		2,35 (0,61; 9,08)	0,002 (-0,001; 0,004)	NIE
	Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne		1 (<0,1)		0 (0,0)		7,42 (0,15; 373,88)	0,0004 (-0,001; 0,002)	NIE
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		19 (0,8)		18 (0,7)		1,06 (0,56; 2,02)	0,0004 (-0,004; 0,01)	NIE
	Badania diagnostyczne		5 (0,2)		5 (0,2)		1,00 (0,29; 3,47)	0,0000 (-0,003; 0,003)	NIE
	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		28 (1,1)		30 (1,2)		0,94 (0,56; 1,57)	-0,001 (-0,01; 0,01)	NIE
	Procedury medyczne i chirurgiczne		9 (0,4)		6 (0,2)		1,51 (0,54; 4,24)	0,001 (-0,002; 0,004)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana (IQR) [mies.]	RYW + BSC		PLC + BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
	Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)		0 (0,0)		1 (<0,1)		0,14 (0,002; 6,85)	-0,0004 (-0,002; 0,001)	NIE

5.5. Rejestr XATOA

Analizę wyników związanych z bezpieczeństwem w ramach praktyki klinicznej, wśród chorych przyjmujących RYW 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA w populacji chorych na chorobę wieńcową, chorobę naczyń obwodowych lub oba te schorzenia przedstawiono na podstawie rejestru XATOA (publikacje *Fox 2022, Anand 2024*).

W analizie uwzględniono również dane z rejestru XATOA analizowane w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak udokumentowanej HF (publikacja *Gouda 2025*). Chorzy z towarzyszącą niewydolnością serca stanowią podgrupę o wyższym ryzyku wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych.

Początkowa dawka dobową RYW wynosiła 2,5 mg bid u 5 523 (99,8%) chorych i 2,5 mg raz dziennie u 9 (0,2%) chorych. Średnia (SD) czasu leczenia RYW wyniosła 446,4 (198,0) dni, a średnia (SD) czasu leczenia ASA wynosiła 457,8 (186,0) dni. Większość chorych (88,2%) nie otrzymywała w czasie badania dodatkowych leków przeciwplatek, a 9,3% otrzymywało podwójną terapię przeciwplatekową (DAPT).

Średnia (SD) okresu obserwacji w badaniu wyniosła 15 (6) mies., a 79,1% (N = 4 374) chorych było obserwowanych przez okres dłuższy niż 12 mies.

Bezpieczeństwo RYW w rejestrze XATOA oceniono względem następujących punktów końcowych:

- zdarzenia związane z krwawieniem;
- ogólna ocena bezpieczeństwa (w tym TEAE oceniane zgodnie z systemem MedDRA 24.0, TEAE ogólnie, TEAE związane z COVID-19).

5.5.1.1. Zdarzenia związane z krwawieniami

Skumulowana częstość występowania poważnych krwawień dla ogólnej populacji w badaniu wyniosła 1,6% w czasie 2 lat. Współczynnik częstości występowania wyniósł 0,95 (95% CI: 0,70; 1,21) na 100 PY. Chorzy z chorobą wielonaczyniową mieli większy współczynnik częstości występowania poważnych krwawień w porównaniu z chorymi bez choroby wielonaczyniowej, odpowiednio 1,40 (95% CI: 1,03; 1,86) oraz 0,49 (95% CI: 0,28; 0,79) na

100 PY. Więcej chorych z chorobą wielonaczyniową leczono niską dawką rywaroksabanu (2,5 mg bid) i ASA oraz drugim lekiem przeciwplatekcyjnym niż chorych bez choroby wielonaczyniowej. Podobna tendencja była obserwowana wśród chorych z przewlekłą niewydolnością nerek i bez niej. Chorzy bez HF mieli większy współczynnik częstości występowania poważnych krwawień w porównaniu z chorymi z HF.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Zdarzenia związane z krwawieniami raportowane w rejestrze XATOA

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, średnia (SD) [mies.]	RYW 2,5 mg bid + ASA			
				n (%)	IR na 100 PY	Skumulowana częstość [%]	N
Rejestr XATOA (Anand 2024)	Poważne krwawienia	Ogółem	462 (371; 577) [#]	63 (1,1)	0,95 (0,70; 1,21)	1,6	5 615
		Chorzy na chorobę wielonaczyniową		47 (1,6)	1,40 (1,03; 1,86)	2,5	2 925
		Chorzy bez choroby wielonaczyniowej		16 (0,6)	0,49 (0,28; 0,79)	0,7	2 690
		Chorzy z cukrzycą		26 (1,2)	1,03 (0,67; 1,51)	1,7	2 169
		Chorzy bez cukrzycy		37 (1,1)	0,90 (0,63; 1,24)	1,6	3 446
		Chorzy z przewlekłą chorobą nerek		30 (2,2)	1,81 (1,22; 2,58)	3,4	1 378
		Chorzy bez przewlekłej choroby nerek		30 (0,8)	0,66 (0,45; 0,93)	1,0	4 237
		Chorzy w wieku ≥75 r.ż.		24 (1,7)	1,46 (0,93; 2,17)	2,3	1 437
		Chorzy w wieku <75 r.ż.		39 (0,9)	0,78 (0,55; 1,07)	1,4	4 178
		Chorzy z HF		8 (0,8)	0,73 (0,32; 1,45)	1,7	942
		Chorzy bez HF		55 (1,2)	0,99 (0,74; 1,29)	1,6	4 673

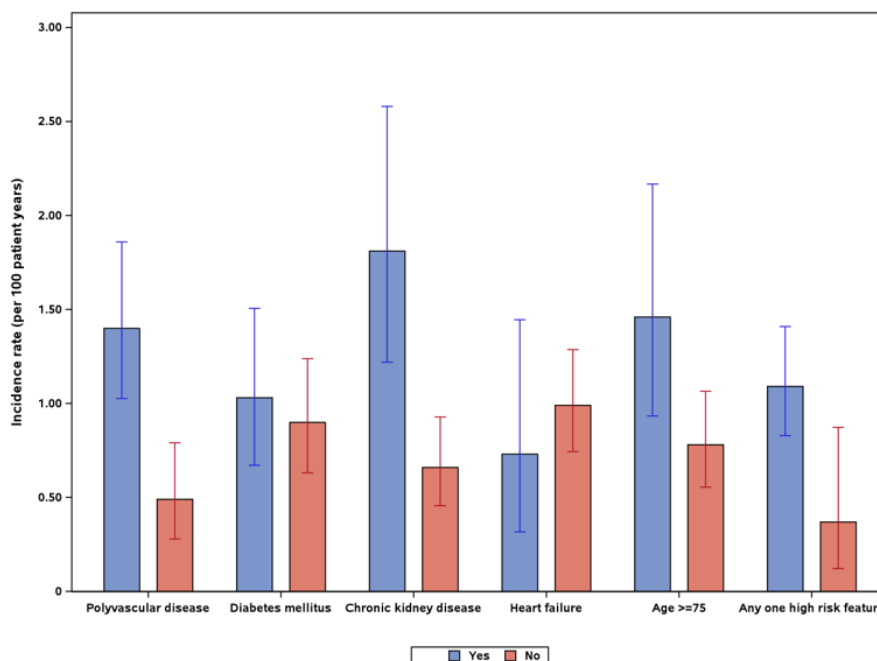
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, średnia (SD) [mies.]	RYW 2,5 mg bid + ASA			
				n (%)	IR na 100 PY	Skumulowana częstość [%]	N
		Chorzy z którymkolwiek z czynników wysokiego ryzyka		58 (1,3)	1,09 (0,83; 1,41)	1,9	4 541
		Chorzy bez czynników wysokiego ryzyka		5 (0,5)	0,37 (0,12; 0,87)	0,6	1 074
Rejestr XATOA (Gouda 2025)*		Chorzy z HF	465 (372; 576)#	8 (0,9)	0,78 (0,34; 1,53)	b/d	885
		Chorzy z HF z EF ≤40%		3 (1,6)	b/d	b/d	185
		Chorzy z HF z EF >40%		3 (0,6)	b/d	b/d	464
		Chorzy bez HF		36 (1,1)	0,94 (0,66; 1,30)	b/d	3181

#raportowano jako mediana (IQR) [dni]

*przedstawiono dane w podgrupach chorych z/bez HF dla innego N niż w publikacji *Anand 2024*

Rysunek 23.

Wskaźniki częstości i 95% CI dla poważnych krwawień pojawiających się w czasie leczenia w podgrupach wg obecności czynników dużego ryzyka



Źródło: badanie XATOA (publikacja Anand 2024)

5.5.1.2. Ogólna ocena bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 473 (8,4%) chorych stosujących RYW, a ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem RYW wystąpiły u 108 (1,9%) chorych. Przerwanie leczenia RYW z powodu TEAE raportowano dla 647 (11,5%) chorych. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu z wystąpiły u 110 (2,0%) chorych. Krwawienia w czasie leczenia wystąpiły u 6,5% chorych, a ciężkie krwawienia zostały orzeczone tylko u 1,1% chorych (IR = 0,95 na 100 PY).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 38.
Zdarzenia niepożądane raportowane w rejestrze XATOA

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja	OBS, średnia (SD) [mies.]	RYW 2,5 mg bid + ASA			
				n (%)	IR na 100 PY	Skumulowana częstość [%]	N
TEAE wg systemu MedDRA 24.0							
<i>Rejestr XATOA (Fox 2022)</i>	Chorzy z ≥1 AE	Ogółem	15 (6)	1 930 (34,4)	b/d	b/d	5 615
	Zaburzenia naczyniowe			341 (6,1)	b/d	b/d	
	Zaburzenia żołądka i jelit			292 (5,2)	b/d	b/d	
	Zaburzenia serca			309 (5,5)	b/d	b/d	
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			265 (4,7)	b/d	b/d	
	Zaburzenia układu nerwowego			253 (4,5)	b/d	b/d	
	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			239 (4,3)	b/d	b/d	
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			198 (3,5)	b/d	b/d	
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			224 (4,0)	b/d	b/d	
TEAE							
<i>Rejestr XATOA (Fox 2022)</i>	TEAE ogółem	Ogółem	15 (6)	1 930 (34,4)	b/d	b/d	5 615
	Ciężkie TEAE			972 (17,3)	b/d	b/d	
	TEAE związane z RYW			473 (8,4)	b/d	b/d	
	TEAE związane z ASA			218 (3,9)	b/d	b/d	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja	OBS, średnia (SD) [mies.]	RYW 2,5 mg bid + ASA			
				n (%)	IR na 100 PY	Skumulowana częstość [%]	N
	Ciężkie TEAE związane z RYW			108 (1,9)	b/d	b/d	
	Ciężkie TEAE związane z ASA			59 (1,1)	b/d	b/d	
	TEAE prowadzące do zgonu			110 (2,0)	b/d	b/d	
	TEAE prowadzący do odstawienia RYW			647 (11,5)	b/d	b/d	
	Migotanie przedsionków w czasie leczenia			67 (1,2)	b/d	b/d	
	Krwawienie w czasie leczenia			365 (6,5)	b/d	b/d	
	Ciężkie krwawienie (orzeczone)** w czasie leczenia			63 (1,1)	0,95 (0,73; 1,21)	b/d	
	Krwawienie inne niż ciężkie (orzeczone) w czasie leczenia			289 (5,1)	4,43 (3,94; 4,97)	b/d	
<i>Rejestr XATOA (Gouda 2025)</i>	Migotanie przedsionków prowadzące do przerwania leczenia	Ogółem	465 (372; 576)***	25 (0,6)^	b/d	b/d	4 022
Zdarzenia związane z COVID-19							
<i>Rejestr XATOA (Fox 2022)</i>	≥1 zdarzenia COVID-19 w czasie leczenia	Ogółem	15 (6)	68 (1,2)	b/d	b/d	5 615
	COVID-19*			67 (1,2)	b/d	b/d	
	Podejrzenie COVID-19			1 (<0,1)	b/d	b/d	
	Zgon związany z COVID-19			8 (0,1)	b/d	b/d	

*raportowane jako COVID-19, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 lub zakażenie koronawirusem

**definiowane zgodnie z kryteriami Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Homeostazy (ISTH)

***mediana (IQR) [dni]

^w tym 8 (0,9%) chorych w kohorcie z HF oraz 17 (0,5%) chorych w kohorcie bez HF

6. Korzyść kliniczna netto

6.1. Badanie COMPASS

Wyniki dot. korzyści klinicznej netto uzyskiwanej z leczenia RYW+ASA oraz PLC+ASA w populacji chorych na chorobę wieńcową, chorobę naczyń obwodowych lub oba te schorzenia przedstawiono na podstawie badania COMPASS.

Uzasadnienie wyboru analizowanych grup oraz informacje dot. punktu odcięcia i okresu obserwacji w badaniu przedstawiono w rozdziale 4.1.

Ocena korzyści klinicznej netto obejmowała:

- analizę punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienie prowadzące do zgonu (tj. MACE) lub objawowe krwawienie do krytycznego organu;
- dodatkowo, aby ocenić korzyść kliniczną netto ze stosowania terapii RYW + ASA w podgrupach ustalonych według obecności czynników ryzyka zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych, analizowano punkty końcowe dot. korzyści klinicznej netto obejmujące wystąpienie (1) MACE i krwawienia zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ISTH.

W populacji ogółem, obserwowane ryzyko wystąpienia punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienie prowadzące do zgonu lub objawowe krwawienie do krytycznego organu, było istotnie statystycznie niższe w grupie stosującej RYW+ASA w porównaniu do ASA+PLC – zdarzenie to wystąpiło odpowiednio u 4,7% i 5,9% chorych, co wskazuje na korzyść ze stosowania terapii skojarzonej RYW+ASA (HR [95% CI]: 0,80 [0,70; 0,91]; p=0,0005).

Analiza poszczególnych składowych złożonego pkt. końcowego „korzyść kliniczna netto” wskazuje, że głównymi czynnikami wpływającymi na wyniki dot. korzyści klinicznej netto były zdarzenia dot. skuteczności, w szczególności udar i zgon z przyczyn CV (różnice istotne statystyczne na korzyść RYW). Natomiast składniki związane z krwawieniami, w szczególności krwawienie prowadzące do zgonu, stanowiły tylko niewielką część zdarzeń dot. korzyści klinicznej netto (brak istotnych różnic między analizowanymi grupami dla częstości występowania tych zdarzeń).

Bardzo podobne wyniki były obserwowane wśród chorych z CAD stosujących RYW + ASA lub PLC + ASA (korzyść kliniczna netto była obserwowana odpowiednio u 4,7% oraz 6,0% chorych). Wśród chorych na PAD punkt końcowy dot. korzyści klinicznej netto wystąpił u 5,6% chorych przyjmujących RYW + ASA i u 7,4% chorych przyjmujących PLC + ASA. Wyniki dla rozpatrywanych podgrup wskazują na statystycznie istotną korzyść ze stosowania terapii skojarzonej RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabelach poniżej oraz w załączniku 12.3.3.

Tabela 39.
Korzyść kliniczna netto w badaniu COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA			PLC + ASA			ARR (95% CI) ^{#, ##}	NNT/NNH [#]	HR (95% CI)	IS
			n (%)	Wskaźnik/100 PY	N	n (%)	Wskaźnik/100 PY	N				
Populacja ogółem												
<i>COMPASS (Eikelboom 2017, Steffel 2020)</i>	Zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienie prowadzące do zgonu lub objawowe krwawienie do krytycznego organu		431 (4,7)	2,5 [#]		534 (5,9)	3,1 [#]		-19,5 (-28,9; -10,0)	52	0,80 (0,70; 0,91)	TAK; p<0,001
<i>COMPASS (Steffel 2020)</i>	Zgon z przyczyn CV	23 (47)	160 (1,7)	0,9	9 152	203 (2,2)	1,2	9 126	-8,2 (-14,2; -2,2)	122	0,78 (0,64; 0,96)	TAK; p=0,02
	Udar		83 (0,9)	0,5		142 (1,6)	0,8		-10,6 (-15,6; -5,6)	95	0,58 (0,44; 0,76)	TAK; p<0,0001
	MI		178 (1,9)	1,0		205 (2,2)	1,2		-4,8 (-10,8; 1,2)	209	0,86 (0,70; 1,05)	NIE; p=0,14
	Krwawienie prowadzące do zgonu		15 (0,2)	0,09		10 (0,1)	0,06		0,4 (-1,5; 2,2)	2 671	1,49 (0,67; 3,33)	NIE; p=0,32
	Objawowe krwawienie do krytycznego organu		73 (0,8)	0,4		53 (0,6)	0,3		2,8 (-0,8; 6,3)	362	1,37 (0,96; 1,95)	NIE; p=0,08

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, średnia (maks.) [mies.]	RYW + ASA			PLC + ASA			ARR (95% CI) ^{#, ##}	NNT/NNH [#]	HR (95% CI)	IS
			n (%)	Wskaźnik/100 PY	N	n (%)	Wskaźnik/100 PY	N				
Chorzy z PAD												
COMPASS (Anand 2018)	Zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienie prowadzące do zgonu lub objawowe krwawienie do krytycznego organu	21* (b/d)	140 (5,6 ^{###})	3,1	2 492	185 (7,4 ^{###})	4,2	2 504	b/d	b/d	0,75 (0,60; 0,94)	TAK; p=0,011
Chorzy z CAD												
COMPASS (Connolly 2018)	Zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienie prowadzące do zgonu lub objawowe krwawienie do krytycznego organu	1,95 ^{**} (b/d)	392 (4,7 ^{###})	b/d	8 313	494 (6,0 ^{###})	b/d	8 261	b/d	b/d	0,78 (0,69; 0,90)	TAK; p=0,0003

[#]na podstawie publikacji *Steffel 2020*

^{##}zdarzenia, którym udało się zapobiec/zdarzenia, które zostały wywołane, na 1 000 chorych dla okresu 30 mies.; na podstawie oszacowań Kaplana-Meiera dla skumulowanego ryzyka po 30 mies.

^{###}odsetki obliczono samodzielnie

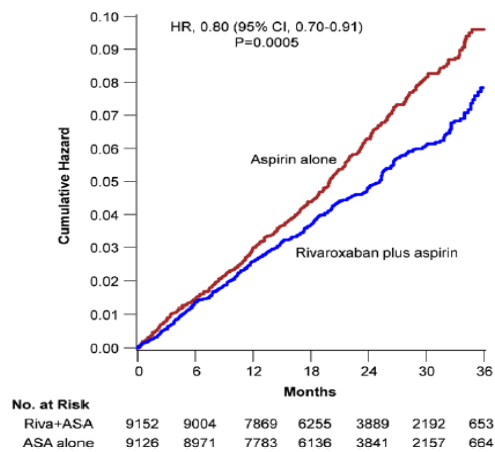
*przedstawione jako mediana

**przedstawione w latach

Rozdzielenie krzywych Kaplana-Meiera dla korzyści klinicznej netto nastąpiło wcześniej, a zwiększająca się korzyść kliniczna netto z leczenia RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA była obserwowana również w dalszej części badania.

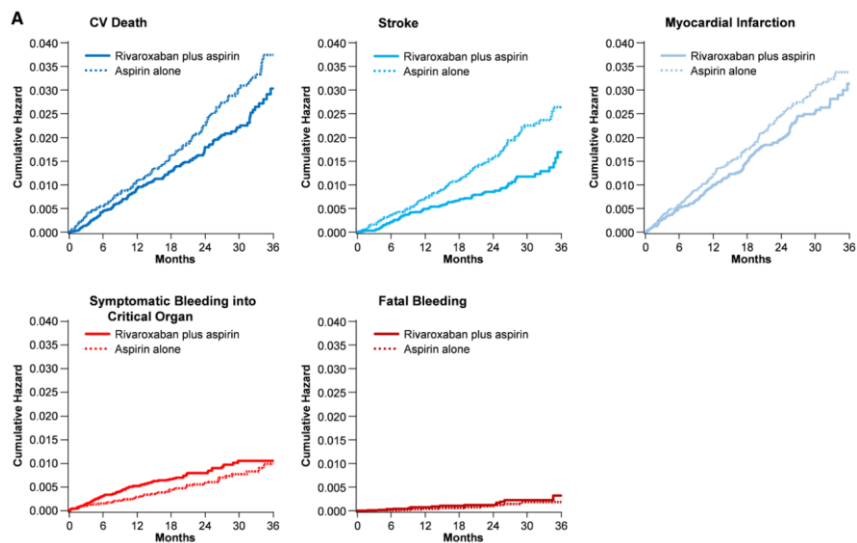
Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 24.
Skumulowana częstość występowania korzyści klinicznej netto – randomizowana część badania COMPASS



Źródło: badanie COMPASS (publikacja Steffel 2020)

Rysunek 25.
Częstość występowania poszczególnych składowych punktu końcowego dot. korzyści klinicznej netto – randomizowana część badania COMPASS



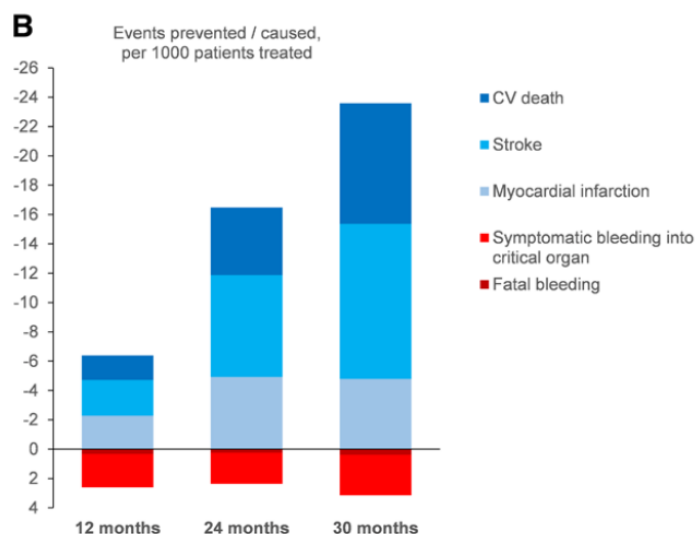
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Steffel 2020)

W związku z tym liczba zdarzeń związanych z korzyścią kliniczną netto dot. skuteczności, którym udało się zapobiec zwiększała się w miarę upływu czasu, podczas gdy liczba zdarzeń związanych z korzyścią kliniczną netto dot. bezpieczeństwa pozostała niska w czasie. Wyniki analizy punktu odniesienia (ang. *landmark analysis*) przedstawione w badaniu również potwierdzają, że ryzyko krwawienia było większe w pierwszym roku terapii RYW w porównaniu do kolejnych lat, natomiast korzyść z terapii dot. zdarzeń naczyniowych nie zmieniała się wraz z upływem czasu.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 26.

Zdarzenia związane z korzyścią kliniczną netto którym udało się zapobiec/które zostały spowodowane w przeliczeniu na 1 000 chorych leczonych RYW + ASA vs PLC + ASA – randomizowana część badania COMPASS



Źródło: badanie COMPASS (publikacja Steffel 2020)

6.1.1. Analiza w podgrupach wg kategorii ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych

W analizie korzyści klinicznej netto dla chorych podzielonych wg kategorii ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych zgodnie ze skalą CHADS-P₂A₂RC, statystycznie istotna różnica na korzyść RYW + ASA była obserwowana wśród chorych z niskim/umiarkowanym ryzykiem (2,9% chorych w grupie RYW + ASA i 4,2% w grupie PLC + ASA; HR [95% CI]: 0,70 [0,54; 0,89]), ale nie wśród chorych z umiarkowanym/ wysokim

ryzykiem (6,0% chorych w grupie RYW + ASA i 7,1% w grupie PLC + ASA; HR [95% CI]: 0,85 [0,71; 1,01]) – wyniki bez chorych z przebyłym udarem.

W przypadku analizy dla chorych z przebyłym udarem statystycznie istotna różnica na korzyść RYW + ASA była obserwowana wśród chorych z niskim/umiarkowanym ryzykiem i chorych z wysokim ryzykiem.

W analizie korzyści klinicznej netto wśród chorych w podgrupach zdefiniowanych według przewidywanego podwyższonego ryzyka zgodnie z kryteriami REACH oraz CART, obserwowano przewagę terapii RYW + ASA nad PLC + ASA w podgrupach chorych o wyższym ryzyku.

Dane szczegółowe zaprezentowano poniżej.

Tabela 40.

Punkty końcowe związane z korzyścią kliniczną netto wśród chorych podzielonych wg kategorii ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych – randomizowana część badania COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, punkt czasowy [mies.]	Podgrupa	RYW + ASA			PLC + ASA			n zdarzeń, którym udało się zapobiec (95% CI)*	RD (95% CI) [%]**	HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	K-M [%]*	n (%)	N	K-M [%]*				
Podgrupy analizowane wg ryzyka dla chorych na przewlekły zespół wieńcowy zgodnie ze skalą CHADS-P ₂ A ₂ RC [^]													
COMPASS (Würtz 2024)	Zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienie prowadzące do zgonu lub objawowe krwawienie do krytycznego organu	b/d	Chorzy z niskim/umiarkowanym ryzykiem (wynik 0-3 zgodnie z CHADS-P ₂ A ₂ RC), bez chorych z przebyłym udarem	104 (2,9)	3 613	b/d	149 (4,2)	3 581	b/d	b/d	-1,81 [#] (-3,00; -0,62)	0,70 (0,54; 0,89)	TAK
			Chorzy z umiarkowanym/ wysokim ryzykiem (wynik 4-10 zgodnie z CHADS-P ₂ A ₂ RC), bez chorych z przebyłym udarem	226 (6,0)	3 751	b/d	263 (7,1)	3 725	b/d	b/d	-1,96 [#] (-3,60; -0,33)	0,85 (0,71; 1,01)	NIE
			Chorzy z niskim/umiarkowanym ryzykiem (wynik 0-3 zgodnie z CHADS-P ₂ A ₂ RC), w tym	114 (3,1)	3 699	b/d	158 (4,3)	3 670	b/d	b/d	-1,67 ^{&&&} (-2,87; -0,47)	0,72 (0,57; 0,92)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, punkt czasowy [mies.]	Podgrupa	RYW + ASA			PLC + ASA			n zdarzeń, którym udało się zapobiec (95% CI)*	RD (95% CI) [%]**	HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	K-M [%]*	n (%)	N	K-M [%]*				
			chorzy z przebyłym udarem										
			Chorzy z wysokim ryzykiem (wynik 4-10 zgodnie z CHADS ₂ -P ₂ A ₂ RC), w tym chorzy z przebyłym udarem	234 (6,0)	3 915	b/d	282 (7,3)	3 875	b/d	b/d	-2,20 ^{&&&} (-3,81; -0,60)	0,81 (0,68; 0,97)	TAK
Podgrupy analizowane wg ryzyka zgodnie ze skalą CHA₂DS₂-VASc^{^^}													
COMPASS (Sen 2021)	Zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienie prowadzące do zgonu lub objawowe krwawienie do krytycznego organu	30	Chorzy z wynikiem 1-2. zgodnie ze skalą CHA ₂ DS ₂ -VASc	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	4 (-7,7; 16)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 3. zgodnie ze skalą CHA ₂ DS ₂ -VASc	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	10 (0,1; 20,5)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 4. zgodnie ze skalą CHA ₂ DS ₂ -VASc	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	14 (1,4; 26,9)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 5. zgodnie ze	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	13 (-6,3; 31,8)	b/d	b/d	b/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, punkt czasowy [mies.]	Podgrupa	RYW + ASA			PLC + ASA			n zdarzeń, którym udało się zapobiec (95% CI)*	RD (95% CI) [%]**	HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	K-M [%]*	n (%)	N	K-M [%]*				
			skalał CHA ₂ DS ₂ -VASc										
			Chorzy z wynikiem 6-9. zgodnie ze skalą CHA ₂ DS ₂ -VASc	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	20 (-11,4; 50,6)	b/d	b/d	b/d
Podgrupy analizowane wg ryzyka zgodnie ze skalą CHADS₂^{^^}													
COMPASS (Sen 2021)	Zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienie prowadzące do zgonu lub objawowe krwawienie do krytycznego organu	30	Chorzy z wynikiem 0. zgodnie ze skalą CHADS ₂	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	-2 (-14,9; 11,1)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 1. zgodnie ze skalą CHADS ₂	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	14 (4,5; 23,5)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 2. zgodnie ze skalą CHADS ₂	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	6 (-5,1; 18)	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z wynikiem 3-6. zgodnie ze skalą CHADS ₂	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	24 (5,3; 42,3)	b/d	b/d	b/d
Podgrupy analizowane wg ryzyka zgodnie z kryteriami REACH^{###}													
COMPASS (Anand 2019)	MACE oraz krwawienia zgodnie z kryteriami ISTH ^{***}	30 ^{&}	Chorzy bez wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami REACH	b/d	b/d	5,73	b/d	b/d	5,66	0,7 (-11,3 ; 12,6) &&	b/d	b/d	b/d

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, punkt czasowy [mies.]	Podgrupa	RYW + ASA			PLC + ASA			n zdarzeń, którym udało się zapobiec (95% CI)*	RD (95% CI) [%]**	HR (95% CI)	IS
				n (%)	N	K-M [%]*	n (%)	N	K-M [%]*				
			Chorzy z cechą wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami REACH	b/d	b/d	9,56	b/d	b/d	11,54	19,8 (3,2 ; 36,4)	b/d	b/d	b/d
Podgrupy analizowane wg ryzyka zgodnie z kryteriami CART###													
COMPASS (Anand 2019)	MACE oraz krwawienia zgodnie z kryteriami ISTH***	30 ^{&}	Chorzy bez wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami CART	b/d	b/d	5,68	b/d	b/d	5,61	0,7 (-12,5 ; 13,9) &&	b/d	b/d	b/d
			Chorzy z cechą wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami CART	b/d	b/d	8,98	b/d	b/d	10,62	16,4 (1,7 ; 31,1)	b/d	b/d	b/d

*zdarzenia, którym udało się zapobiec na 1 000 chorych leczonych z zastosowaniem RYW + ASA w porównaniu z PLC + ASA; analizowano dla okresu obserwacji 30 mies.

**analizowano dla okresu obserwacji 30 mies.

***zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ISTH, tj. (1) krwawienie śmiertelne i/lub (2) objawowe krwawienie w krytycznym obszarze lub narządzie, takim jak krwawienie śródczaszkowe, śródrdzeniowe, wewnątrzgałkowe, zaotrzewnowe, wewnątrzstawowe lub osierdziowe lub domięśniowe z zespołem ciasnoty przedziałów powięziowych, lub krwawienie do miejsca operowanego wymagające ponownej operacji i/lub (3) krwawienie prowadzące do hospitalizacji

#ekwiwalent korzyści klinicznej netto

###czynniki ryzyka wg kryteriów REACH: choroba naczyniowa dotykająca ≥ 2 lokalizacje w wywiadzie, HF w wywiadzie, mała wartość eGFR

###czynniki ryzyka wg kryteriów CART: choroba naczyniowa dotykająca ≥ 2 lokalizacje, HF w wywiadzie, cukrzyca w wywiadzie

[&]zgodnie z oceną ryzyka klinicznego w skali CHADS₂-P₂A₂RC punkty przypisuje się w następujący sposób: 1 punkt dla zastoinowej niewydolności serca, nadciśnienia, wieku 65–74 lat, cukrzycy, aktywnego palenia tytoniu, choroby nerek i wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca; 2 punkty wiekowi ≥ 75 lat i PAD. Na podstawie wyników badań walidacyjnych chorych podzielono na 2 podgrupy – niskiego/umiarkowanego ryzyka (wynik 0–3 punkty) i wysokiego ryzyka (wynik ≥ 4 punkty), w których wynik ≥ 4 był związany ze szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia MACE i zgonu z dowolnej przyczyny

^na wynik w ramach skali CHA₂DS₂-VASc składają się: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (podwojony), cukrzyca, udar mózgu/przemijający atak niedokrwienny/choroba zakrzepowo-zatorowa (podwojone), choroba naczyniowa (przebyty MI, CAD lub blaszka miażdżycowa aorty), wiek 65–75 lat i kategoria płci – płeć żeńska

^^na wynik w ramach skali CHADS₂ składają się: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar mózgu/przemijający atak niedokrwienny (podwojony)

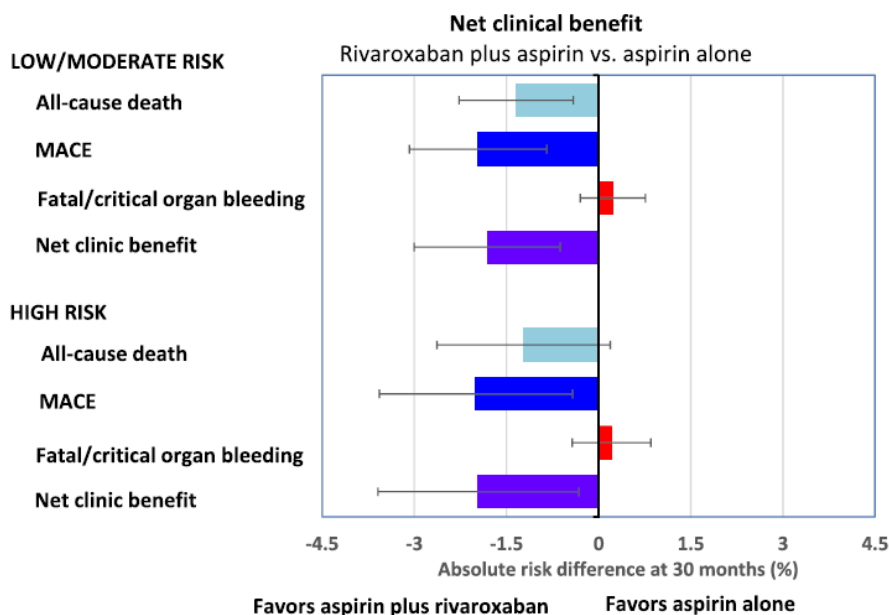
&punkt czasowy [mies.]

&&raportowane jako zdarzenia spowodowane

&&&ekwiwalent korzyści klinicznej netto

Rysunek 27.

Bezwzględna różnica ryzyka dot. korzyści klinicznej netto przedstawiona dla grup ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych ocenianych zgodnie z CHADS-P₂A₂RC* i rodzaju stosowanego leczenia (RYW + ASA lub PLC + ASA) wśród chorych na przewlekły zespół wieńcowy – randomizowana część badania COMPASS



*zgodnie z oceną ryzyka klinicznego w skali CHADS-P₂A₂RC punkty przypisuje się w następujący sposób: 1 punkt dla zastoinowej niewydolności serca, nadciśnienia, wieku 65–74 lat, cukrzycy, aktywnego palenia tytoniu, choroby nerek i wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca; 2 punkty wiekowi ≥75 lat i PAD. Na podstawie wyników badań walidacyjnych chorych podzielono na 2 podgrupy – niskiego/umiarkowanego ryzyka (wynik 0–3 punkty) i wysokiego ryzyka (wynik ≥4 punkty), w których wynik ≥4 był związany ze szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia MACE i zgonu z dowolnej przyczyny

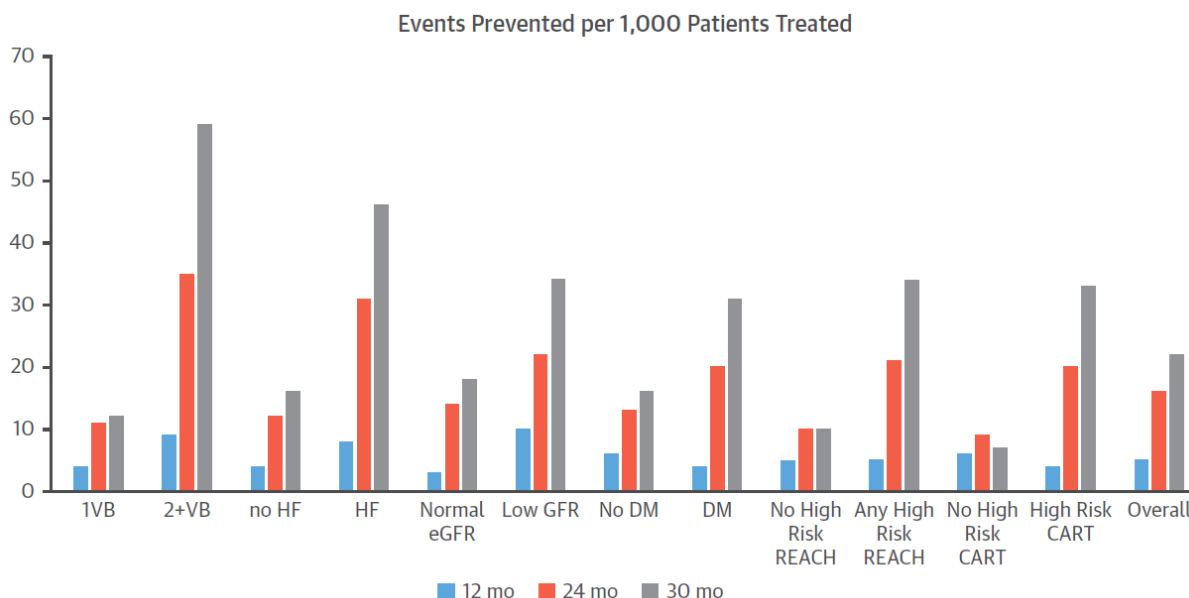
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Würtz 2024)

W porównaniu z ASA w monoterapii, stosowanie RYW + ASA znacząco zmniejsza liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru, ostrego niedokrwienia kończyny i amputacji naczyniowej, przy czym korzyści narastają z czasem.

Dane przedstawione poniżej wskazują, że grupy wysokiego ryzyka odnoszą największe korzyści kliniczne netto (przedstawione poniżej jako liczba zdarzeń, którym udało się zapobiec na 1 000 leczonych chorych).

Rysunek 28.

Korzyść kliniczna netto uzyskana w przeliczeniu na 1 000 chorych leczonych RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA w podzbiorach chorych z dużym ryzykiem* po 12, 24 i 30 miesiącach



*analizowano następujące podgrupy: (zajęta 1 lokalizacja/≥2 lokalizacje, brak/obecność HF, eGFR w normie/male, brak/obecność cukrzycy, brak/obecność jakiegokolwiek cechy ryzyka wg REACH, brak/wysokie ryzyko wg CART

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Anand 2019)

6.2. Badanie VOYAGER PAD

W niniejszym rozdziale przedstawiono stosunek korzyści do zagrożeń u chorych z chorobą tętnic obwodowych, którzy przeszli skuteczną rewaskularyzację analizowany w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu VOYAGER PAD. Uwzględniono dane z publikacji Krantz 2021, Canonico 2024 i Yuan 2024.

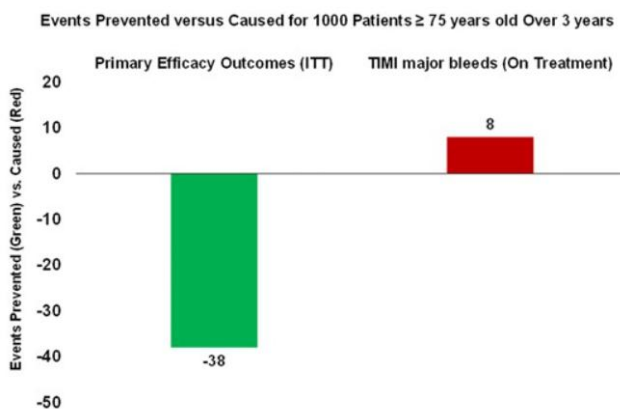
Według danych z publikacji Krantz 2021 w badaniu VOYAGER PAD w przypadku terapii RYW odnotowano korzystny profil korzyści i ryzyka RYW, biorąc pod uwagę liczbę pierwszorzędowych wyników oceny skuteczności którym udało się zapobiec w porównaniu z liczbą spowodowanych głównych wyników bezpieczeństwa. Korzyści (bezwzględna redukcja ryzyka dla pierwszorzędowego punktu końcowego) przewyższyły ryzyko (bezwzględny wzrost ryzyka dla poważnego krwawienia wg TIMI). Nie zaobserwowano schematu zwiększonego ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego lub krwawienia śmiertelnego u osób w wieku ≥75 r.ż.

Biorąc pod uwagę 1 000 chorych z PAD po 3-letnim leczeniu LER z terapią uzupełniającą rywaroksabanem, można by zapobiec 38 zdarzeniom (głównie ALI i poważnej amputacji) kosztem ryzyka wystąpienia 8 poważnych krwawień TIMI, przy czym nie wystąpiłoby żadne krwawienie wewnątrzczaszkowe ani krwawienie śmiertelne.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 29.

Porównanie liczby zdarzeń niedokrwiennych którym można zapobiec i krwawień spowodowanych przez rywaroksaban (u chorych w wieku ≥ 75 r.ż.)*



*pierwszorzędowe wyniki oceny skuteczności, którym zapobiegano stosując rywaroksaban w porównaniu z placebo (zielony słupek) przy użyciu różnicy ryzyka bezwzględnego w grupie chorych z zaplanowanym leczeniem (ITT) po 3 latach w porównaniu z głównymi wynikami oceny bezpieczeństwa uzyskanymi przy użyciu rywaroksabanu (czerwony słupek) przy zastosowaniu różnicy ryzyka bezwzględnego w trakcie leczenia po 3 latach u chorych w wieku ≥ 75 r.ż.

Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Krantz 2021)

Dane z publikacji Yuan 2024 również wskazują, że u chorych z PAD, u których wykonano rewaskularyzację kończyn dolnych i zastosowano leczenie przeciwplatek, rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie wykazuje korzystny profil korzyści do zagrożeń w porównaniu z placebo w badaniu VOYAGER PAD. Spójne wyniki między analizami nieważonymi i ważonymi wzmacniają wiarygodność wyników stosunku korzyści i ryzyka.

Zgodnie z danymi przedstawionymi na rysunku poniżej, na podstawie analiz ITT, średnio leczenie rywaroksabanem + ASA skutkowało wystąpieniem o 120 (95% CI: -208; -32) mniej zdarzeń dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (na 10 000 pacjento-lat) w porównaniu z placebo z ASA, co było w dużej mierze spowodowane zmniejszeniem ryzyka ALI (99 mniej zdarzeń [95% CI: -149; -49]), ale wykazano również liczbowy wzrost

o 31 (95% CI: -16; 78) zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Rywaroksaban spowodował nadmiar 40 (95% CI: 8; 72) krwawień wg TIMI, co było w dużej mierze spowodowane nieprowadzącym do zgonu, innym niż śródczaszkowym krwawieniem TIMI.

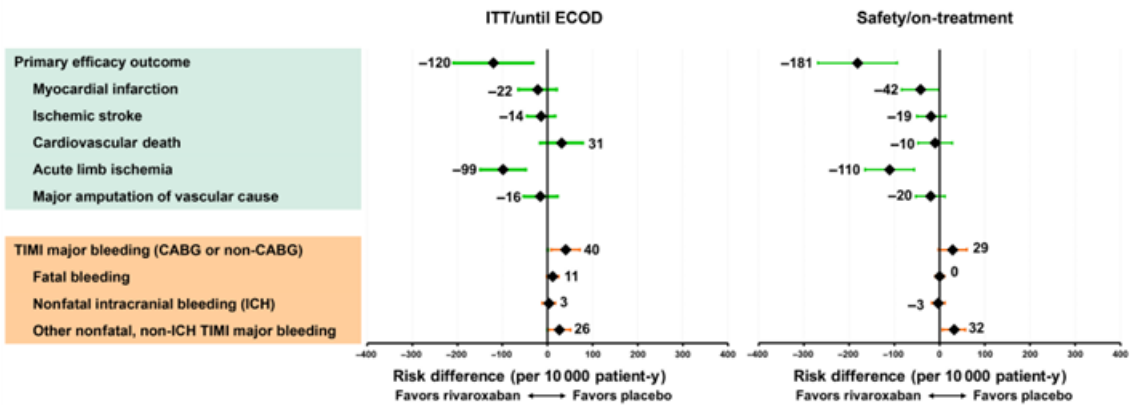
Profil stosunku korzyści do ryzyka był korzystniejszy w analizach „w czasie trwania leczenia”, gdyż wykazano że na każde 10 000 chorych leczonych przez 1 rok, rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę dodany do ASA zapobiegnie 181 pierwszorzędownym zdarzeniom dotyczącym oceny skuteczności kosztem wystąpienia 29 głównych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem (szczegółowe dane przedstawiono w Załączniku 12.3.1).

Zasadniczo, zaobserwowano spójne wyniki w kategoriach podgrup wiekowych, z wyjątkiem dużej amputacji na korzyść grupy kontrolnej u chorych poniżej 65. roku życia. W analizie „w czasie leczenia” wszystkie poszczególne składowe pierwszorzędownego punktu końcowego skuteczności przyczyniły się do pozytywnego efektu leczenia, w tym zgonu sercowo-naczyniowego, bez braku równowagi w śmiertelnym lub nieprowadzącym do zgonu krwotoku wewnątrzczaszkowym.

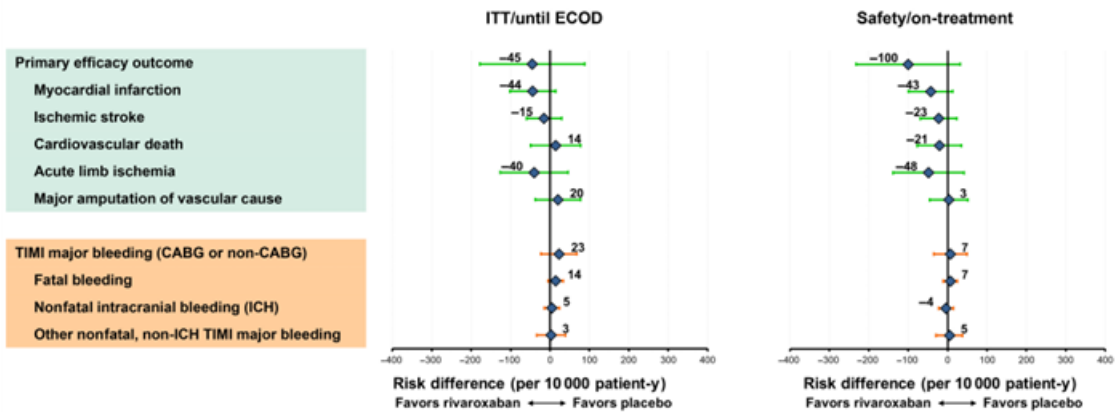
Rysunek 30.

Wykres typu *forest-plot* pokazujący nadmierną liczbę chorych ze zdarzeniem* dla wszystkich chorych (A) i podgrup (B-D)

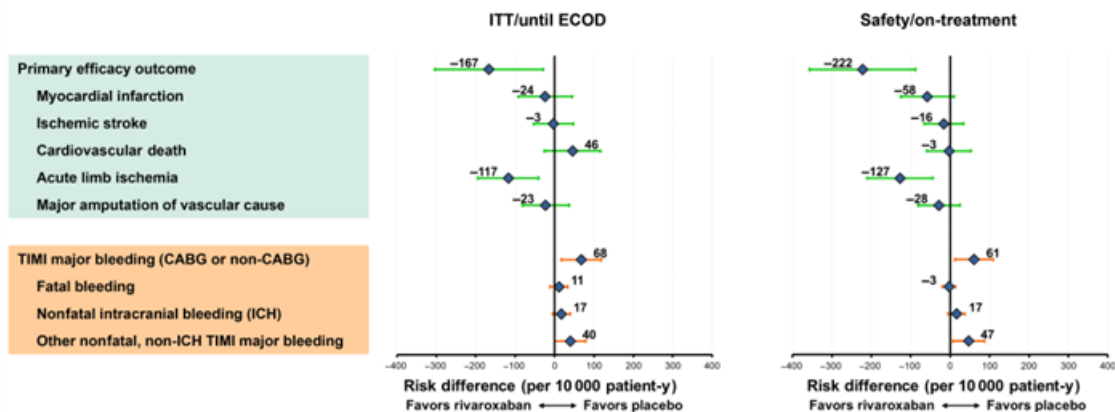
A All patients



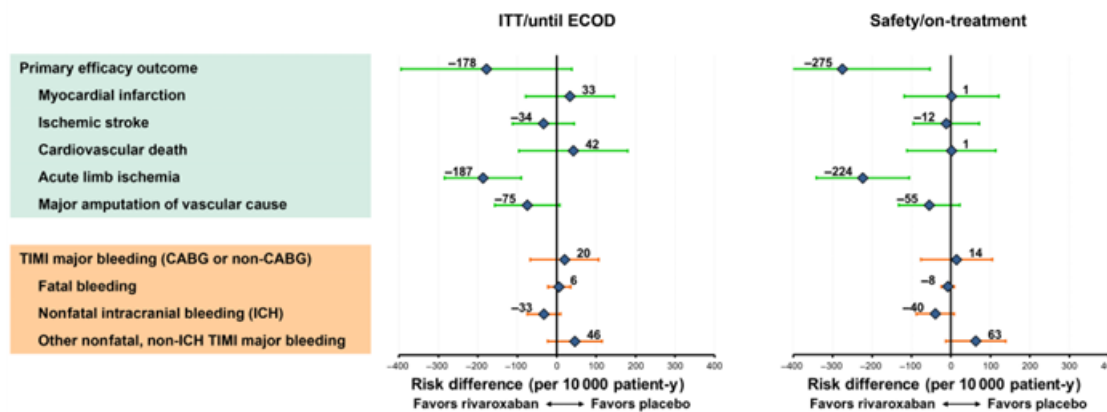
B Patients <65 years



C Patients 65–75 years



D Patients >75 years



*Wykres przedstawiający nadmierną liczbę chorych ze zdarzeniem w przypadku pierwszego wystąpienia pierwszorzędowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa oraz zdarzeń składowych (rywaroksaban 2,5 mg dwa razy dziennie plus ASA 100 mg raz dziennie w porównaniu z placebo dwa razy dziennie plus ASA 100 mg raz dziennie), wskaźnik częstości występowania na 10 000 pacjento-lat w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT)/do daty odcięcia skuteczności (ECOD) (lewa strona) i populacji zgodnej z oceną bezpieczeństwa/w trakcie leczenia (prawa strona) dla wszystkich chorych (A) i podgrup według kategorii wiekowych: poniżej 65 r.ż. (B), od 65 do 75 r.ż. (C) i powyżej 75 r.ż. (D). „Inne nie prowadzące do zgonu, nie-ICH TIMI poważne krwawienia” obejmują klinicznie jawne objawy krwotoku związane ze spadkiem hemoglobiny o ≥ 5 g/dl lub $\geq 15\%$ bezwzględny spadek hematokrytu. CABG wskazuje na pomostowanie tętnic wieńcowych;
Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Yuan 2024)

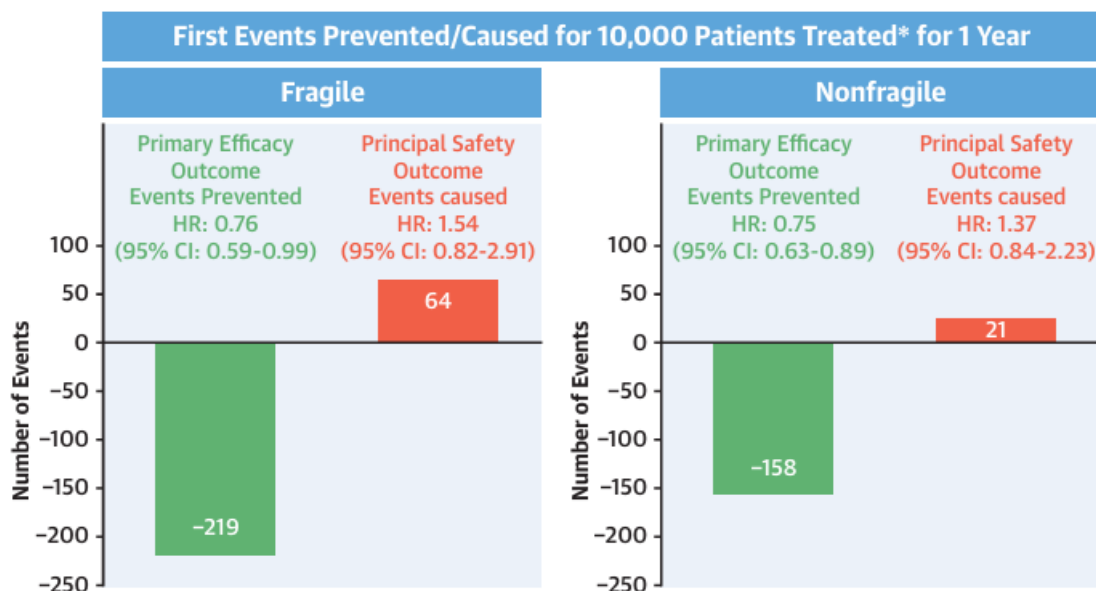
Według danych z publikacji *Canonico 2024* strategia leczenia przeciwzakrzepowego obejmująca małe dawki rywaroksabanu i aspiryny wykazała korzystny profil korzyści i ryzyka u wątlących chorych po rewaskularyzacji kończyn dolnych z powodu objawowej choroby tętnic obwodowych. Pomimo ogólnie większego ryzyka krwawienia w analizowanej podgrupie chorych, oszacowano że terapia RYW pozwala zapobiec 219 zdarzeniom pierwszorzędowym w ramach oceny skuteczności kosztem wystąpienia 64 poważnych krwawień TIMI.

Ponadto, w publikacji *Canonico 2024* wskazano iż biorąc pod uwagę szersze skutki w obrębie populacji narażonej na hospitalizacje i nawracające zdarzenia, liczba chorych, których należy poddać leczeniu w celu zmniejszenia ryzyka pierwszej hospitalizacji z powodu rozpoznania choroby wieńcowej lub obwodowej, wyniosła 23, a całkowita redukcja ogólnej liczby zdarzeń naczyniowych po 3 latach wyniosła 17,2%.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 31.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania RYW w badaniu VOYAGER PAD – wyniki dla chorych stosujących leczenie w podgrupie chorych wątłych (lewy panel) i pozostałych chorych (prawy panel)*



*Pierwszorzędowy punkt końcowy w ramach oceny skuteczności był złożony z ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pierwszorzędowy wynik bezpieczeństwa: poważne krwawienie według TIMI. Nie zastosowano żadnych korekt dla testów wielokrotnych.

Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Canonico 2024)

6.3. Rejestr XATOA

Wyniki dot. korzyści klinicznej netto uzyskiwanej z leczenia RYW+ASA w praktyce klinicznej, w populacji chorych na chorobę wieńcową, chorobę naczyń obwodowych lub oba schorzenia przedstawiono na podstawie badania XATOA (publikacja Breitenstein 2024).

W analizie uwzględniono również dane z rejestru XATOA analizowane w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na obecność lub nie udokumentowanej HF (publikacja Gouda 2025). Chorzy z towarzyszącą niewydolnością serca stanowią podgrupę o wyższym ryzyku wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych.

Informacje dot. okresu obserwacji w badaniu oraz otrzymywanego leczenia przedstawiono w rozdziale 4.5.

Punkt końcowy dotyczący korzyści klinicznej netto obejmował zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienia prowadzące do zgonu oraz krwawienia do krytycznych narządów.

Spośród 5 615 osób, które włączono do analizy, 158 doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia dot. korzyści klinicznej netto, które wystąpiło podczas leczenia. Całkowite ryzyko wyniosło 2,8%, a w przeliczeniu na rok – 2,38%.

Głównymi czynnikami wpływającymi na punkt końcowy dot. korzyści klinicznej netto były zdarzenia związane ze skutecznością leczenia, tj. MACE, a w szczególności zgon z przyczyn CV i zawał mięśnia sercowego. Zdarzenia krwotoczne stanowiły jedynie niewielką część zdarzeń dot. korzyści klinicznej netto.

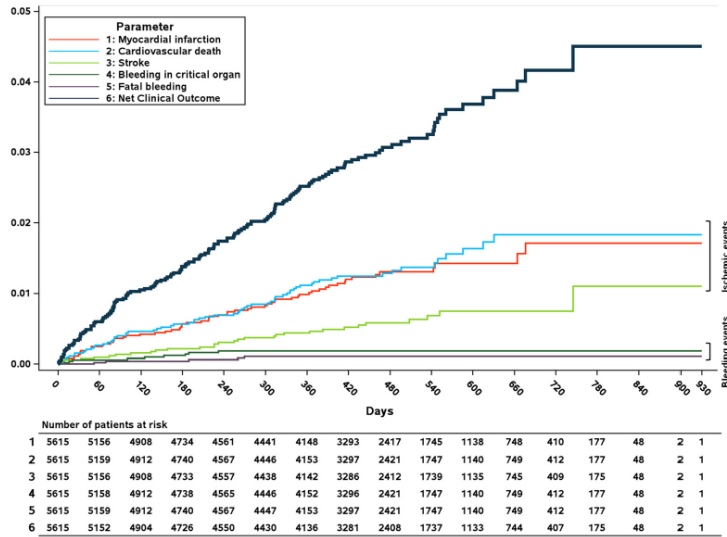
Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 41.
Wyniki dotyczące korzyści klinicznej netto w badaniu XATOA

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Populacja	OBS, minimum [mies.]	RYW 2,5 mg bid + ASA		
				n (%)	Częstość na 100 PY (95% CI)	N
Rejestr XATOA (Breitenstein 2024)	Zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienie prowadzące do zgonu lub krwawienie do narządu krytycznego	Ogółem	12	158 (2,8)	2,38 (2,02; 2,78)*	5 615
	Zgon z przyczyn CV			68 (1,2)	1,02 (0,79; 1,29)*	
	Udar			30 (0,5)	0,45 (0,30; 0,64)*	
	MI			63 (1,1)	0,95 (0,73; 1,21)*	
	Krwawienie prowadzące do zgonu			5 (<0,1)	0,07 (0,02; 0,17)*	
	Krwawienie do narządu krytycznego			9 (0,2)	0,13 (0,06; 0,26)*	
Rejestr XATOA (Gouda 2025)	Korzyść kliniczna netto	Chorzy z HF	465 (372; 576)**	45 (5,1)	4,39 (3,20; 5,88)	885
		Chorzy z HF z EF ≤40%		17 (9,2)	b/d	185
		Chorzy z HF z EF >40%		17 (3,7)	b/d	464
		Chorzy bez HF		82 (2,6)	2,14 (1,71; 2,66)	3 181

*w przeliczeniu na rok
**mediana (IQR) [dni]

Rysunek 32.
Skumulowana częstość punktu końcowego dot. korzyści klinicznej netto oraz jego składowych w badaniu XATOA



Źródło: badanie XATOA (publikacja Breitenstein 2024)

7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2018 roku [EMA EPAR 2018].

Chorzy z CAD i PAD są obarczeni wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych pomimo obecnego standardu opieki. Wykazano, że dodanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę do ASA w dawce 100 mg raz na dobę zmniejsza częstość występowania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności (na który składa się zmniejszenie częstości występowania udaru, zawału serca i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych) w proporcji uważanej za mającą wartość kliniczną dla badanej populacji, uznanej za grupę wysokiego ryzyka wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych.

Bezwzględne zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności było liczbowo równe bezwzględnemu wzrostowi częstości występowania pierwszorzędowego punktu dotyczącego bezpieczeństwa.

W przypadku chorych z PAD bez współistniejącej choroby wieńcowej, ogólny wynik badania powinien mieć zastosowanie w takim samym stopniu, nawet jeśli wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej w tej podgrupie chorych, ponieważ patofizjologia w obu schorzeniach jest taka sama.

W badaniu COMPASS wpływ RYW na pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności nie był istotny statystycznie wśród osób w wieku ≥ 75 r.ż.; jednakże zaobserwowano klinicznie istotne zmniejszenie częstości występowania udaru. Z drugiej strony ryzyko krwawień wzrasta wraz z wiekiem. Dlatego też należy regularnie oceniać indywidualnie stosunek korzyści do ryzyka w tej populacji.

Jak wskazuje EMA, ogólna ocena stosunku korzyści do ryzyka jest pozytywna. Udokumentowana korzyść z bardziej intensywnego leczenia przeciwzakrzepowego obejmującego skojarzą terapię RYW i ASA równoważy ryzyko krwawień w badanej populacji.

8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL produktu leczniczego Mibrex®;
- FDA 2023 oraz komunikaty FDA [FDA 2019, FDA 2022, FDA 2022a, FDA 2023a, FDA 2023b, FDA 2023c];
- RMP Mibrex®;
- dane ze strony internetowej ADRReports;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

Należy wziąć pod uwagę fakt, iż część przedstawionych informacji dotyczy nie tylko RYW w dawce 2,5 mg, ale również większych dawek RYW (np. dane ze strony internetowej ADRReports dotyczą zdarzeń raportowanych ogółem dla rywaroksabanu).

8.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

8.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

U chorych obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych z CAD/PAD, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę badano wyłącznie w skojarzeniu z ASA.

U chorych po niedawno przebyłym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu dwa razy na dobę badano w skojarzeniu z samą substancją przeciwplatekową ASA lub z ASA plus krótkotrwałym stosowaniem kłopidogrelu. Jeśli konieczne jest stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej z kłopidogrelem, powinno być ono krótkotrwałe; należy unikać stosowania długotrwałego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej.

Jednoczesne leczenie z innymi substancjami przeciwplatekowymi takimi jak prasugrel lub tykagrelor nie było badane i nie jest zalecane. W czasie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny zgodnie z praktyką leczenia przeciwzakrzepowego.

Ryzyko krwotoku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, chorzy otrzymujący lek Mibrex® są ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie leku. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Mibrex®, jeśli wystąpi poważny krwotok.

W badaniach klinicznych w czasie długotrwałego leczenia rywaroksabanem oprócz pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwplatekowej częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne.

U chorych z wymienionych poniżej podgrup istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Z tego powodu należy rozważyć, pod względem profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Mibrex® w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwplatekową u chorych ze stwierdzonym zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia. Ponadto, po rozpoczęciu leczenia należy uważnie obserwować tych chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości.

W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia. Pomimo, że leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek to stężenie rywaroksabanu mierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa, może być pomocne w wyjątkowych sytuacjach, kiedy informacja na temat stężenia rywaroksabanu może ułatwić decyzję kliniczną np. przedawkowanie i ratujący życie zabieg chirurgiczny.

Zaburzenia czynności nerek

U chorych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując lek

Mibrex® u chorych z klirensiem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania leku Mibrex® u chorych z klirensiem kreatyniny <15 ml/min.

U chorych z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 49 ml/min) stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które powodują zwiększenie stężenia rywaroksabanu w osoczu, lek Mibrex® należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się stosowania leku Mibrex® u chorych, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.

Należy zachować ostrożność u chorych stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA) i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI).

W przypadku chorych zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego.

Chorzy leczeni produktem leczniczym Mibrex® i substancjami przeciwplatekowymi powinni otrzymywać jednoczesne leczenie NLPZ tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawienia.

Inne czynniki ryzyka krwotoku

Podobnie jak i inne produkty przeciwzakrzepowe rywaroksaban nie jest zalecany u chorych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z:

- wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi;
 - niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi;
-

- innymi schorzeniami przewodu pokarmowego bez czynnego owrzodzenia, które mogą być przyczyną krwawienia (np. choroba zapalna jelit, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i choroba refluksowa przełyku);
- retinopatią naczyniową;
- rozstrzeniami oskrzelowymi lub krwawieniem płucnym w wywiadzie.

Lek należy stosować z zachowaniem ostrożności u chorych:

- w wieku ≥ 75 r.ż., jeśli podawany jest jednocześnie z samym ASA lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną. Należy regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka leczenia indywidualnie u każdego chorego;
- o mniejszej masie ciała (< 60 kg), jeśli podawany jest jednocześnie z samym ASA lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną;
- u chorych z CAD i ciężką objawową niewydolnością serca. Wyniki badań wskazują, że korzyści leczenia rywaroksabanem u takich chorych mogą być mniejsze.

Chorzy z chorobą nowotworową

Chorzy z chorobą nowotworową mogą być jednocześnie narażeni na większe ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Należy rozważyć indywidualne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego w stosunku do ryzyka krwawienia u chorych z aktywną chorobą nowotworową, w zależności od lokalizacji guza, leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Nowotwory zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia rywaroksabanem.

U chorych z nowotworami złośliwymi, u których występuje duże ryzyko krwawienia, stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane.

Chorzy z protezami zastawek

Rywaroksabanu nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u chorych, u których niedawno wykonano przezcewnikową wymianę zastawki aorty (TAVR). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rywaroksabanu u chorych z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że rywaroksaban zapewnia właściwe

działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie chorych. Leczenie lekiem Mibrex® nie jest zalecane u tych chorych.

Chorzy z zespołem antyfosfolipidowym

Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak rywaroksaban, u chorych z zakrzepicą w wywiadzie z rozpoznaniem zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u chorych z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczojowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko $\beta 2$ glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K.

Chorzy z wcześniejszym udarem i (lub) przemijającym napadem niedokrwiennym

Chorzy z CAD/PAD

Nie badano chorych z CAD/PAD po przebytych udarze krwotocznym lub zatokowym, lub przebytych w czasie ostatniego miesiąca udarze niedokrwiennym, niezatokowym. Nie badano chorych po niedawnym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym. W przypadku stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej u tych pacjentów należy unikać leczenia rywaroksabanem 2,5 mg.

Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe

Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u chorych otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowozatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Chorzy muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów

zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczne jest natychmiastowe rozpoznanie i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u chorych otrzymujących lub mających otrzymać leki przeciwkrzepliwne w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki 2,5 mg rywaroksabanu i substancji przeciw płytkowych w takich sytuacjach. Należy zaprzestać stosowania inhibitorów agregacji płytek krwi, zgodnie z informacjami podanymi przez wytwórcę.

Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zwnątrazonowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zwnątrazonowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych chorych, nie jest jednak znany.

Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej

Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza, przerwać stosowanie leku Mibrex® 2,5 mg co najmniej 12 godzin przed interwencją. Jeśli chory ma być poddany planowej operacji, a efekt przeciw płytkowy nie jest pożądanym, należy przerwać podawanie inhibitorów agregacji płytek zgodnie z informacjami o produkcie podanymi przez wytwórcę. Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji.

Stosowanie leku Mibrex® należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza.

Chorzy w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem wzrastać może ryzyko wystąpienia krwotoku.

Reakcje skórne

Poważne reakcje skórne, włączając zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i zespół DRESS, były zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu i związane ze stosowaniem rywaroksabanu. Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii; większość powikłań notowano w czasie pierwszych tygodni leczenia.

Stosowanie rywaroksabanu powinno zostać przerwane po wystąpieniu pierwszych poważnych reakcji skórnych (np. rozległych, ostrych i (lub) z towarzyszącym powstawaniem pęcherzy) lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości w połączeniu ze zmianami na błonach śluzowych.

Informacje dotyczące substancji pomocniczych

Lek Mibrex® zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rywaroksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że rywaroksaban przenika przez łożysko, stosowanie leku Mibrex® jest przeciwwskazane w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia rywaroksabanem.

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rywaroksabanu u matek karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban jest wydzielany do mleka. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego Mibrex® jest przeciwwskazane podczas karmienia

piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu.

Płodność

Nie przeprowadzono specyficznych badań rywaroksabanu u ludzi, w celu oceny wpływu na płodność. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano takiego wpływu.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Mibrex® ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Stwierdzano działania niepożądane takie jak: omdlenia i zawroty głowy. Chorzy, u których wystąpią takie działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

8.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w trzynastu kluczowych badaniach klinicznych. Rywaroksaban podawano łącznie 69 608 dorosłym chorym w dziewiętnastu badaniach fazy 3 i 412 chorym pediatrycznym w dwóch badaniach fazy 2 i jednym badaniu fazy 3.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u chorych otrzymujących rywaroksaban były krwawienia. Najczęściej zgłaszanymi krwawieniami były krwawienia z nosa (4,5%) i krwotok z przewodu pokarmowego (3,8%).

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania rywaroksabanu u chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży jest przedstawiona poniżej według klasyfikacji układów i narządów (wg MedDRA) i częstości występowania.

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), i dla których częstość jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 42.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych rywaroksabanem (u dorosłych chorych w badaniach fazy III lub po wprowadzeniu leku do obrotu* i w dwóch badaniach fazy II i jednym fazy III z udziałem dzieci i młodzieży)

	Rywaroksaban	
	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	Często
	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi) ^A , trombocytopenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy i obrzęk alergiczny	Niezbyt często
	Reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy	Często
	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)	Często
Zaburzenia serca	Tachykardia	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze, krwiak	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa, krwioplucie	Często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie ^A , biegunka, wymioty ^A	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często
	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^A , zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferaza (GGT) ^A	Niezbyt często
	Żółtaczką, zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej), cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby)	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skóry i podskórny	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
	Zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół DRESS	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kończyny ^A	Często
	Wylew krwi do stawu	Niezbyt często

	Rywaroksaban	
	Działanie niepożądane	Częstość występowania
	Krwawienie domięśniowe	Rzadko
	Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwimocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe ^B), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)	Często
	Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji, nefropatia związana z antykoagulantami	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ^A , obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	Często
	Złe samopoczucie (w tym niemoc)	Niezbyt często
	Obrzęk miejscowy ^A	Rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie LDH ^A , zwiększenie aktywności lipazy ^A , zwiększenie aktywności amylazy ^A	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany ^A	Często
	Tętniak rzekomy ^C	Rzadko

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL produktu leczniczego Mibrex®

^A: obserwowane w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych chorych po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.

^B: obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej jako bardzo częste u kobiet w wieku <55 r.ż.

^C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u chorych po OZW (po zabiegu przeszłokrwotocznej interwencji wieńcowej).

*Zastosowano z góry zdefiniowane selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych w wybranych badaniach fazy III. Częstość występowania działań niepożądanych nie zwiększyła się i nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych po przeprowadzeniu analizy tych badań.

8.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie leku Mibrex® może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub organu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Jej objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz nasilenie (w tym zgon) będą różnić się w zależności od miejsca oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości.

W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem antagonistami witaminy K częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych

(np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesięczkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Dla niektórych grup chorych ryzyko krwawienia może być większe, np. u chorych z niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u chorych, którzy jednocześnie stosują leczenie wpływające na hemostazę. Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe.

Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.

Dla rywaroksabanu zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji, lub nefropatia związana z antykoagulantami. Oceniając stan każdego chorego, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku.

8.2. Plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Mibrex®

Poniżej przedstawiono listę istotnych zagrożeń i brakujących informacji dla produktu leczniczego Mibrex® wskazanych w *Planie zarządzania ryzykiem*.

- istotne zidentyfikowane ryzyko – krwotok;
- istotne potencjalne ryzyko – toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu;
- brakujące informacje o następujących grupach chorych i procedurach medycznych:
 - chorzy z poważnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml /min);
 - interwencyjne leczenie prokoagulacyjne w przypadku nadmiernego krwotoku;

- o chorzy otrzymujący jednocześnie ogólnoustrojowe inhibitory CYP3A4 lub glikoproteinę P (P-gp) inne niż azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol) i inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir);
- o kobiety w ciąży lub karmiące piersią;
- o chorzy z migotaniem przedsionków i sztuczną zastawką serca;
- o długa terapia w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, profilaktyce udaru u chorych z migotaniem przedsionków i ostrego zespołu wieńcowego w warunkach rzeczywistych;
- o chorzy z istotnymi klinicznie schorzeniami wątroby (poważne zaburzenia czynności wątroby/klasa C w skali Child-Pugh);
- o chorzy poniżej 18 roku życia [RMP Mibrex®].

8.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2023

Analiza dokumentu *FDA 2023* wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem rywaroksabanu obejmują:

- zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowych po przedwczesnym przerwaniu leczenia;
- ryzyko krwawienia;
- u chorych poddawanych znieczuleniu lub nakłuciu kręgosłupa mogą pojawić się krwiaki nadtwardówkowe lub rdzeniowe, mogące powodować trwałe paraliż;
- stosowanie u chorych z zaburzeniami czynności nerek – należy unikać lub dostosować dawkę; stosowanie u chorych z zaburzeniami czynności wątroby – należy unikać stosowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby typu B i C lub związanymi z koagulopatią;
- stosowanie z P-gp i silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A – należy unikać;
- stosowanie środków przeciwzakrzepowych – należy unikać jednoczesnego stosowania;
- krwotok związany z ciążą – stosować z ostrożnością;
- stosowanie protetycznych zastawek serca – stosowanie niezalecane;
- ostra zatorowość płucna u chorych niestabilnych hemodynamicznie lub chorych wymagających trombolizy lub embolektomii płucnej;

- zwiększone ryzyko zakrzepicy u chorych na potrójnie dodatni zespół antyfosfolipidowy.

W dokumencie *FDA 2023* wskazano, że do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (>5%) obserwowanych w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (u dorosłych chorych) należy krwawienie. Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

Następujące działania niepożądane zostały zidentyfikowane podczas stosowania rywaroksabanu po zatwierdzeniu leku do obrotu. Ponieważ zdarzenia te są zgłaszane dobrowolnie w populacji o niepewnej liczebności, nie zawsze możliwe jest wiarygodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego z ekspozycją na lek.

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: agranulocytoza, małopłytkowość;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: żółtaczką, cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby);
- zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy;
- zaburzenia układu nerwowego: niedowład połowiczny;
- zaburzenia nerek: nefropatia związana ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: eozynofilowe zapalenie płuc;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: zespół Stevensa-Johnsona, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS).

Dodatkowo zidentyfikowano inne dokumenty wydane przez FDA podsumowujące potencjalne sygnały dotyczące ciężkiego ryzyka/nowe informacje dot. bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS), w których przedstawiono potencjalne zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu tj. krwotoku miesięczkowego, zapalenia naczyń, uszkodzenia wątroby oraz ostrego uszkodzenia nerek. Zgodnie z komunikatami FDA, konieczność podejmowania działań regulacyjnych w nawiązaniu do ostrego uszkodzenia nerek jest w trakcie oceny, natomiast nie jest konieczne podejmowanie działań w nawiązaniu do krwotoku miesięczkowego, zapalenia naczyń oraz uszkodzenia wątroby [FDA 2019, FDA 2022, FDA 2022a, FDA 2023a, FDA 2023b, FDA 2023c].

8.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez *Światową Organizację Zdrowia* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi**. Warto również wspomnieć, że zdarzenia niepożądane na ww. stronach internetowych są przedstawione dla substancji aktywnej, bez wyszczególnienia stosowanej dawki.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport i/ lubWHO należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia naczyniowe, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Tabela 43.

Ocena bezpieczeństwa rywaroksabanu na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 30.06.2024 r.)	
Zaburzenia żołądka i jelit	44 056
Zaburzenia układu nerwowego	25 944
Zaburzenia naczyniowe	24 494
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	17 088
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	16 567
Baza WHO (data zbierania danych: 30.06.2024 r.)	
Zaburzenia żołądka i jelit	53 601
Zaburzenia układu nerwowego	30 866
Zaburzenia naczyniowe	26 360
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	24 575
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	22 535

9. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia:

- porównując kryteria kwalifikacji chorych z badań włączonych ze wskazaniem rejestracyjnym a tym samym z rozpatrywaną populacją docelową należy zaznaczyć, że populacja docelowa obejmuje węższą populację, niż populacja włączona do badań klinicznych. Zgodnie z *ChPL Mibrex®* rozpatrywane wskazanie dla rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę obejmuje profilaktykę zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa lub objawowa choroba tętnic obwodowych obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. W badaniach włączonych do analizy kryteria włączenia obejmowały natomiast:
 - w badaniu *COMPASS* – dorosłych chorych z rozpoznaniem choroby naczyń wieńcowych (CAD) i/lub choroby naczyń obwodowych (PAD);
 - w badaniu *VOYAGER PAD* – chorych w wieku ≥ 50 r.ż. z udokumentowaną objawową miażdżycową chorobą tętnic obwodowych kończyn dolnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
 - w badaniu *COMMANDER HF* – dorosłych chorych z obecnymi dowodami znaczącej choroby wieńcowej z objawową niewydolnością serca.

Należy jednak podkreślić, iż w ramach *Analizy Klinicznej* uwzględniono najlepsze dostępne dane kliniczne dla rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. Wszystkie zidentyfikowane badania charakteryzowały się bardzo dużą liczbą włączonych chorych (>2 000 chorych), co wpływa korzystnie na wiarygodność przeprowadzonych porównań. Ponadto w analizie przedstawiono dodatkowo (jeśli były dostępne) m.in. dane dla chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. Co więcej, oprócz badań randomizowanych uwzględniono także m.in. wyniki z badania obserwacyjnego (rejestr *XATO*A), co jest szczególnie istotne biorąc pod uwagę długoterminowy charakter terapii RYW w praktyce klinicznej [w ramach rejestru głównym powodem rozpoczęcia terapii DPI było wysokie lub pogarszające się ryzyko naczyniowe, ocenione przez lekarza prowadzącego];
 - część danych analizowano na podstawie wyników analiz *post-hoc* lub jako analizy eksploracyjne;
-

- w większości włączonych badań nie analizowano bezpośrednio jakości życia chorych, ale analizowane punkty końcowe (np. ALI i związane z tym ryzyko amputacji) wpływają istotnie na jakość życia chorych z rozpatrywanej populacji docelowej. W raporcie uwzględniono dane dotyczące jakości życia chorych jedynie z badania *COMPASS* na postawie *Raportu NICE TA607*;
- w badaniach włączonych do analizy ocena skuteczności opierała się przede wszystkim na analizie złożonych punktów końcowych, co utrudnia wnioskowanie na temat wpływu ocenianej interwencji na jego poszczególne komponenty, ale w analizie uwzględniono także dostępne wyniki uzyskane w zakresie pojedynczych punktów końcowych (wchodzących w skład złożonych punktów końcowych);
- istnieje kilka różnych definicji dotyczących kryterium wątpliwości chorych i nie ma powszechnie akceptowanej definicji. Definicje zastosowane w publikacji *Canonico 2024* zostały określone z góry, ale wyniki mogą się różnić, jeśli zastosowano by inne definicje. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa w ramach publikacji *Leong 2025* została przeprowadzona *post-hoc*, co może wpłynąć na wiarygodność wnioskowania.

Badanie *COMPASS*

- istnieje ryzyko przeszacowania korzyści terapii RYW + ASA ze względu na zakończenie badania *COMPASS* po mniej niż dwóch latach obserwacji, pomimo konserwatywnych wstępnie określonych kryteriów zakończenia badania. Jednak przed przerwaniem leczenia komisja monitorująca dane i bezpieczeństwo zaobserwowała postępujący wzrost korzyści z terapii RYW + ASA przez ponad 1 rok. Należy także podkreślić, iż w analizie uwzględniono wyniki z fazy przedłużonej badania *COMPASS*;
- do badania *COMPASS* włączano jedynie chorych, którzy w okresie *run-in* wykazali adherencję do terapii na poziomie minimum 80%. Nie znano powodów, dla których chorzy nie stosowali się do zaleceń podczas fazy wstępnej;
- definicja poważnego krwawienia zastosowana w badaniu *COMPASS*, która została przyjęta w odpowiedzi na wniosek organów regulacyjnych, różniła się od definicji ISTH. Nie uwzględniała ona tego, czy krwawienie było związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny lub transfuzją krwi, a także obejmowała wszelkie krwawienia, które doprowadziły do konieczności hospitalizacji z koniecznością pozostania na noc lub bez niej, obejmując w ten sposób zdarzenia, które nie zostałyby uznane za poważne krwawienie w innych badaniach. Mimo, że wystąpił znaczący wzrost częstości

poważnych krwawień związanych ze stosowaniem RYW przy użyciu kryteriów ISTH, liczba poważnych krwawień przy zastosowaniu tej definicji była o około jedną trzecią niższa niż przy zastosowaniu zmodyfikowanej definicji ISTH;

- badacze mogli zastosować różne kryteria oceny dla niektórych punktów końcowych ze względu na praktyki specyficzne dla danego ośrodka. Należy jednak podkreślić, że sytuacja tego typu może dotyczyć wszystkich wieloośrodkowych badań klinicznych oraz punktów końcowych opartych na subiektywnej ocenie lekarza. Warto zauważyć, że wyniki oparte na zdarzeniach zgłoszonych przez poszczególne ośrodki i orzeczone centralnie były prawie identyczne;
 - chorzy z chorobą wieńcową, u których nie stwierdzono klinicznej choroby tętnic obwodowych, ale u których wskaźnik ABI wynosił mniej niż 0,90, zostali włączeni do kohorty z chorobą tętnic obwodowych. Jednak większość chorych, którzy zostali włączeni do tej podgrupy, miała kliniczne dowody choroby tętnic obwodowych (korzyści z leczenia niskimi dawkami rywaroksabanu i ASA były jednak spójne we wszystkich podgrupach z PAD);
 - nie można wykluczyć możliwości błędnej klasyfikacji zgonów jako wyjaśnienia śmiertelności niezwiązanej z chorobami układu krążenia. Jednak większość zgonów sklasyfikowanych jako zgony niezwiązane z chorobami układu krążenia miała jasną dokumentację przyczyny zgonu, a zgony o niepewnej przyczynie zostały sklasyfikowane jako zgony związane z chorobami układu krążenia, co dodatkowo zmniejsza prawdopodobieństwo błędnej klasyfikacji zdarzenia;
 - w niektórych podkategoriach zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych odnotowano tylko niewielką liczbę zdarzeń, co ogranicza zdolność do formułowania wniosków na temat wpływu leczenia na te wyniki;
 - w badaniu *COMPASS* około 80% chorych otrzymywało statyny, a 70% otrzymywało inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron. Był to znacznie wyższy odsetek chorych stosujących te rodzaje leczenia w ramach prewencji wtórnej niż obserwowany w rutynowej praktyce klinicznej, w której około 30% chorych otrzymuje leki chroniące naczynia krwionośne;
 - przedstawiona analiza korzyści klinicznych netto może zaniżać potencjalne długoterminowe korzyści z terapii, ponieważ przedwczesne zakończenie badania *COMPASS* skutkuje większą wagą dla wczesnych krwawień w analizie;
-

-
- jedynie 47% pierwotnej populacji z badania *COMPASS* (12 964 z 27 395 chorych) włączono do fazy *LTOLE*, wprowadzając w ten sposób potencjalne błędy selekcji. Chociaż wyniki należy traktować z ostrożnością, stanowią one potwierdzenie długookresowej skuteczności badanej interwencji;
 - w fazie przedłużonej uczestniczyli chorzy, którzy w fazie randomizowanej badania *COMPASS* stosowali nie tylko terapię RYW 2,5 mg + ASA, ale też pozostałe badane terapie (w fazie przedłużonej wszyscy chorzy dostawali RYW w dawce 2,5 mg).
-

Badanie *COMMANDER HF*

- jako główny neurologiczny punkt końcowy przyjęto udar mózgu lub TIA. Dane te należy uznać za eksploracyjne;
- chorzy z udarem mózgu w wywiadzie w czasie 90 dni od randomizacji zostali wykluczeni z badania, co może prowadzić do niedoszacowania ryzyka udaru mózgu w tej populacji. Biorąc pod uwagę eksploracyjny charakter tej analizy, efekty leczenia zostały skorygowane o klinicznie istotne zmienne towarzyszące, przy czym istotne jest, że nie wpłynęło to na zmianę kierunku, wielkości ani znaczenia wyników;
- każdy z wyników ocenianych w analizie *post-hoc* został określony w protokole badania, nie było jednak wstępnego planu oceny zdarzeń zakrzepowo-zatorowych przy użyciu złożonego punktu końcowego. Warto jednak zauważyć, że zmniejszenie ryzyka zawału serca i udaru mózgu w badaniu *COMMANDER HF* jest spójne z wynikami badania *COMPASS* obejmującego chorych z CAD oraz w podgrupach chorych z HF, którzy zostali włączeni do tych badań;
- punkty końcowe w badaniu *COMMANDER HF* nie zostały ocenione przez niezależną komisję (zostały one jednak jasno określone w protokole badania i podręczniku badacza dotyczącym zdarzeń wynikowych oraz zostały dokładnie sprawdzone);
- odsetek przypadków przerwania stosowania leczenia w ramach badania był wyższy niż szacowano (zwiększenie liczby zdarzeń poprzez wydłużenie czasu obserwacji pozwoliło na utrzymanie początkowo zamierzonej mocy 80% w celu wykrycia istotnego wpływu RYW na pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności).

Badanie *VOYAGER PAD*

- w badaniu *VOYAGER PAD* zezwalano na krótki kurs kłopidogrelu do 6 miesięcy po interwencji wewnątrznaczyniowej, który był stosowany u około 50% chorych po rewaskularyzacji, przez medianę czasu wynoszącą 29,0 dni. W publikacji *Hiatt 2020* wskazano, iż włączeni chorzy różnili się pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego, ryzyka krwawień i obciążenia współistniejącymi chorobami układu krążenia w obu grupach, w związku z czym bezpośrednio porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pod kątem zastosowania kłopidogrelu obarczone jest ryzykiem błędu. Stosowanie kłopidogrelu nie podlegało randomizacji w badaniu – dlatego nie można przeprowadzić bezpośrednich porównań dla grup różniących się stosowaniem kłopidogrelu;
-

-
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa była drugorzędowym punktem końcowym w badaniu *VOYAGER PAD* i była zgłaszana przez badacza, a nie oceniana centralnie (jednak została prospektywnie ustalona, a analiza została wstępnie określona);
 - odsetek chorych, którzy przedwcześnie przzerwali leczenie, pomimo iż był względnie zrównoważony między grupami, był wyższy niż szacowano w grupie RYW, co mogło osłabić korzyści obserwowane w analizie ITT (szacunki dotyczące efektów mogły być zaniżone u chorych stosujących RYW). Roczne wskaźniki przzerwania leczenia w grupie otrzymującej RYW (około 14% rocznie) były jednak podobne do obserwowanych w innych niedawnych badaniach dotyczących stabilnej miażdżycy.

Rejestr *XATOA*

- badanie mogło wiązać się z błędem selekcji ze względu na jego obserwacyjny charakter. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż w celu ograniczenia tego błędu chorzy poddawani badaniu przesiewowemu byli włączani kolejno. Ponadto, podjęto środki w celu zapewnienia, że włączeni do badania chorzy byli reprezentatywni dla populacji w każdym ośrodku badawczym;
 - brak grupy kontrolnej. Należy jednak zaznaczyć, że celem badania *XATOA* było określenie charakterystyki chorych z CAD, PAD lub oboma tymi chorobami otrzymujących DPI, tj. RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę i ASA, oraz przedstawienie ich wyników klinicznych i częstości krwawień w praktyce klinicznej (przedstawiono w raporcie wyniki analizy w porównaniu z wynikami w randomizowanym badaniu *COMPASS*).
-

10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo RYW stosowanego w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA względem ASA w monoterapii w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD). Analizy przeprowadzono na podstawie wyników 3 badań randomizowanych: *COMPASS*, *VOYAGER PAD* i *COMMANDER HF*. Dodatkowo w raporcie uwzględniono wyniki z badania obserwacyjnego – rejestru *XATO*A.

W badaniach włączonych do analizy uczestniczyły bardzo liczne grupy chorych. W analizie przedstawiono dodatkowo (jeśli były dostępne) wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa RYW w dawce 2,5 mg dla podgrup istotnych w kontekście wnioskowanych wskazań, m.in. dla podgrupy chorych z podwyższonym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Populacja w badaniach włączonych do analizy może zostać uznana za reprezentatywną dla wnioskowanej populacji docelowej. Umożliwia to ekstrapolację wniosków z badań klinicznych na populację docelową.

W zakresie przenoszalności wyników badania do warunków polskich ustalono, że spośród wszystkich chorych włączonych do badań rejestracyjnych produktu leczniczego Mibrex® w dawce 2,5 mg większość chorych była rasy kaukaskiej. Dodatkowo należy zauważyć, iż w badaniach *COMPASS*, *VOYAGER PAD* i *COMMANDER HF* uczestniczyli m.in. chorzy z ośrodków zlokalizowanych na terenie Polski.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników z badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy.

Tabela 44.
Podsumowanie wyników z badań klinicznych włączonych do analizy

Parametr	Badanie			
	COMPASS	VOYAGER PAD	COMMANDER HF	XATOA
Metodyka	<p>Skuteczność <u>rywaroksabanu w dawce 2,5 mg bid stosowanego w skojarzeniu z ASA (ASA) w porównaniu do placebo (PLC) dopasowanego do RYW stosowanego w skojarzeniu z ASA</u> w populacji chorych na chorobę wieńcową, chorobę naczyń obwodowych lub oba schorzenia przedstawiono na podstawie badania COMPASS.</p> <p>Średni okres obserwacji wynosił 23 mies., natomiast najdłuższy okres obserwacji – 47 mies.</p> <p>Po zakończeniu randomizowanej części badania, chorzy przechodzili przez okres wymywania (ang. <i>washout period</i>), by następnie zacząć stosować RYW 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA 75-100 mg raz dziennie w ramach fazy długoterminowej.</p>	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo RYW <u>2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę w porównaniu z ASA w monoterapii</u> u chorych z objawową PAD poddawanych zabiegom skutecznej rewaskularyzacji kończyn dolnych oceniono w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu VOYAGER PAD.</p> <p>Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 28 miesięcy (IQR: 22; 34).</p>	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo RYW w dawce 2,5 mg bid w populacji chorych <u>z przewlekłą niewydolnością serca z frakcją wyrzutową lewej komory wynoszącą 40% lub mniej oraz chorobą wieńcową i zwiększonym stężeniem peptydów natriuretycznych w osoczu</u>, oraz u których nie występowało migotanie przedsionków, ustabilizowanych po epizodzie zdekompensowanej HF, przedstawiono na podstawie randomizowanego badania COMMANDER HF.</p> <p><u>Chorzy w obu grupach badawczych stosowali także leczenie standardowe HF oraz ASA w maksymalnej dawce 100 mg</u> (lub inny lek przeciwplateletkowy).</p> <p>Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 21,1 miesięcy (IQR: 12,9; 32,8).</p>	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo RYW w dawce 2,5 mg bid stosowanego w skojarzeniu z ASA <u>w praktyce klinicznej</u>, w populacji chorych na chorobę wieńcową, chorobę naczyń obwodowych lub oba schorzenia oceniono na podstawie wyników rejestru XATOA.</p> <p>Średnia okresu obserwacji w badaniu wyniosła 15 mies., a 79,1% (N = 4 374) chorych było obserwowanych przez okres dłuższy niż 12 mies.</p> <p>Większość chorych w rejestrze XATOA <u>została włączona do terapii DPI ze względu na cechy ryzyka, takie jak wielonaczyniowa CAD lub PAD kończyn dolnych</u>, a około 70% chorych miało wysoki profil</p>

Parametr	Badanie			
	COMPASS	VOYAGER PAD	COMMANDER HF	XATOA
				ryzyka sercowo-naczyniowego ³² .
Ocena skuteczności	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy dot. skuteczności leczenia w randomizowanej fazie badania, złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), udaru lub zawału mięśnia sercowego (MI) wystąpił u statystycznie istotnie mniejszego odsetka chorych stosujących RYW+ASA niż PLC+ASA (odpowiednio 4,1% vs 5,4%, wartość p<0,001).</p> <p>Współczynnik ryzyka dla pierwszorzędowego punktu końcowego był istotnie mniejszy o 24% w grupie rywaroksabanu (2,5 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z ASA niż w grupie z samą ASA. Rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę był zatem skuteczniejszy od ASA 100 mg w zmniejszaniu pierwszorzędowego punktu końcowego.</p> <p>Wyniki obserwowane w podgrupach chorych z CAD oraz PAD dla pierwszorzędowego punktu końcowego generalnie nie odbiegały od wyników dla ogólnej populacji, jednak w podgrupie chorych wyłącznie na PAD (bez współistniejącej CAD) nie osiągnięto</p>	<p>Wyniki badania <u>VOYAGER PAD</u> wskazują, że u chorych na chorobę tętnic obwodowych, którzy przeszli skuteczną rewaskularyzację kończyny dolnej, rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA wiązał się zatem z istotnie mniejszą częstością występowania złożonego punktu końcowego obejmującego ostre niedokrwienie kończyn, poważne amputacje z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych niż ASA w monoterapii. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący oceny skuteczności wystąpił u 15,5% chorych w grupie rywaroksabanu i u 17,8% chorych w grupie kontrolnej. Potwierdza to korzyści z łączenia niskiej dawki leków przeciwzakrzepowych z hamowaniem płytek krwi. Częstość występowania pierwszych pięciu drugorzędowych punktów ocenianych hierarchicznie była</p>	<p>Dla mediany okresu obserwacji 21,1 mies. pierwszorzędowy punkt końcowy dot. skuteczności leczenia, złożony ze zgonu z dowolnej przyczyny, udaru i MI został zgłoszony dla podobnego odsetka chorych stosujących RYW i PLC – wystąpił on odpowiednio u 25,0% z 2 507 i 26,2% z 2 515 chorych, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p=0,27). W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego w podgrupach nie zaobserwowano wyników odbiegających od populacji ogólnej. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla pierwszorzędowego punktu końcowego, dlatego nie przeprowadzono zatem analizy statystycznej drugorzędowych złożonych oraz pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności. Występowanie poszczególnych komponentów punktów końcowych złożonych, związane ze zdarzeniami CV, tj. udaru, MI, DVT oraz</p>	<p>Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) obserwowano u 2,7% chorych, natomiast poważne zdarzenia związane z kończynami (MALE) u 4,2% chorych ogółem. W średnim okresie obserwacji wynoszącym 15 mies. najczęściej występującym punktem końcowym związanym z niedokrwieniem było ostre niedokrwienie kończyn. W analizie w podgrupach skumulowane ryzyko wystąpienia MACE lub MALE było największe wśród uczestników z chorobą wielonaczyniową. Co więcej, w porównaniu do chorych bez czynników wysokiego ryzyka, podwyższone ryzyko wystąpienia MACE lub MALE charakteryzowało także chorych z cukrzycą, niewydolnością serca,</p>

³² Czynniki uwzględnione w definicji wysokiego profilu ryzyka sercowo-naczyniowego w rejestrze XATOA to nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca, przewlekła dysfunkcja nerek, palenie tytoniu, rodzinna historia chorób naczyniowych, wiek >65 r.ż. i wysoki wskaźnik masy ciała [Fox 2022].

Parametr	Badanie			
	COMPASS	VOYAGER PAD	COMMANDER HF	XATOA
	<p>statystycznie istotnej korzyści ze stosowania wnioskowanej interwencji w porównaniu z PLC + ASA. Warto jednak podkreślić, że ta podgrupa chorych w randomizowanej części badania była stosunkowo mała.</p> <p>Podobna tendencja została zaobserwowana w przypadku drugorzędowych punktów końcowych złożonych z: (1) udaru niedokrwiennego, MI, ostrego niedokrwienia kończyn lub zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca oraz (2) udaru niedokrwiennego, MI, ostrego niedokrwienia kończyn (ALI) lub zgonu z przyczyn CV.</p> <p><u>Udar oraz udar niedokrwienny lub nieznanego typu były orzekane statystycznie istotnie częściej u chorych stosujących PLC+ASA (1,4-1,6% chorych) niż RYW+ASA (0,7-0,9% chorych); wartość $p < 0,001$ dla porównania między grupami.</u> Co więcej, ALI występowało istotnie statystycznie rzadziej, jeśli stosowany był RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA (wartość $p=0,02$). Udar krwotoczny, MI, niewydolność serca, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa były orzekane rzadko (<2,5% chorych w obu grupach) i nie były obserwowane statystycznie istotne różnice między grupami.</p> <p><u>W analizie zgonów z dowolnej przyczyny obserwowano istotną korzyść ze stosowania RYW+ASA w porównaniu do PLC+ASA – u odpowiednio 3,4% i 4,1%</u></p>	<p>istotnie niższa w populacji ogólnej w grupie rywaroksabanu niż w grupie placebo, w tym częstość nieplanowanej rewaskularyzacji kończyny z powodu nawracającego niedokrwienia. Częstość występowania zgonu z dowolnej przyczyny nie różniła się istotnie między grupą stosującą rywaroksaban w porównaniu do grupy kontrolnej (HR [95% CI] wynosił 1,08 [0,92; 1,27]; $p = 0,34$). Dlatego też, zgodnie z wcześniej określoną hierarchiczną procedurą testową, ocenę ostatniego drugorzędowego punktu końcowego (żylny choroby zakrzepowo-zatorowej) uznano za eksploracyjną.</p> <p>Efekt leczenia był spójny między podgrupami i nadal narastał w czasie, zarówno w przypadku pierwszych, jak i kolejnych zdarzeń.</p> <p>Wyniki przedstawione w raporcie wskazują, że RYW przynosi stałe korzyści niezależnie od wieku chorych, a potencjalnie nawet większe korzyści w zmniejszaniu ALI u osób w wieku ≥ 75 r.ż.</p> <p>Wyniki analizy podkreślają znaczenie długoterminowych strategii zapobiegawczych i że pierwsze zdarzenia niedoszacowują wielkości całkowitej korzyści z leczenia [Bauersachs 2021]. <u>Podkreśla to znaczenie</u></p>	<p>objawowej choroby zakrzepowo-zatorowa płuc było rzadkie i zdarzenia te występowały u <5% chorych. Odsetki chorych, dla których zaraportowano te zdarzenia były podobne w obu grupach.</p> <p>W analizie <i>post-hoc</i> przedstawionej w publikacji <i>Greenberg 2019</i>, wykazano, że stosowanie RYW wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z placebo. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, chociaż nie są głównym źródłem zachorowalności i śmiertelności w badaniu <i>COMMANDER HF</i>, stanowią znaczną część zdarzeń, które wystąpiły w okresie obserwacji w badaniu.</p> <p>Niższa częstość występowania pierwszego udaru w badaniu została przysłonięta przez wysoką proporcjonalną częstość występowania zgonów z powodu HF jako głównego zdarzenia. Zdarzenia związane z trombiną nie są głównym czynnikiem zdarzeń związanych z niewydolnością serca u chorych niedawno hospitalizowanych z powodu niewydolności serca. Rzeczywiście, ponowne przyjęcie do szpitala z powodu niewydolności serca było najczęstszym zdarzeniem w badaniu i jest prawdopodobne, że niewydolność serca, a nie zgony</p>	<p><u>przewlekłą niewydolnością nerek w wywiadzie oraz w wieku ≥ 75 r.ż.</u></p> <p>Wyniki rejestru XATOA wskazują, iż terapia RYW 2,5 mg bid + ASA znacząco redukuje ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak udar, zawał mięśnia sercowego i zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, <u>przy akceptualnym wzroście ryzyka krwawień.</u></p> <p><u>Wczesne przerwanie stosowania RYW prowadzi do szybkiej utraty tych korzyści, co podkreśla znaczenie przestrzegania zaleconego schematu leczenia.</u></p>

Parametr	Badanie			
	COMPASS	VOYAGER PAD	COMMANDER HF	XATOA
	<p>chorych wystąpił zgon z dowolnej przyczyny (wartość $p=0,01$). Co więcej, częstość występowania zgonów z przyczyn CV oraz z powodu choroby niedokrwiennej serca była istotnie statystycznie mniejsza w grupie przyjmującej RYW+ASA niż w grupie PLC+ASA (wartość $p<0,05$).</p> <p><u>W analizie hospitalizacji z przyczyn CV – statystycznie istotnie więcej chorych wymagało hospitalizacji podczas stosowania PLC+ASA niż RYW+ASA (15,3% vs 14,2%, wartość $p=0,04$).</u></p> <p><u>Zgodnie z wynikami badania COMPASS chorzy z cukrzycą, niewydolnością serca lub nerek lub obecnością choroby wielonaczyniowej byli tymi z najwyższym ryzykiem wystąpienia przyszłego zdarzenia sercowo-naczyniowego, a zatem tymi, którzy najprawdopodobniej odniosą największe korzyści z terapii RYW.</u></p> <p>W analizie chorych bez przebytego udaru podzielonych wg grup ryzyka zgodnie ze skalą CHADS-P2A2RC, obejmującą czynniki ryzyka takie jak zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie, wiek ≥ 65 r.ż., cukrzycę, aktywne palenie tytoniu, chorobę nerek, wielonaczyniową chorobę niedokrwienną serca i PAD, stosowanie RYW + ASA wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu z przyczyn CV, udaru lub MI w porównaniu do PLC + ASA, niezależnie od grupy ryzyka do której</p>	<p><u>kontynuowania terapii zapobiegawczych u chorych, u których wystąpiło zdarzenie nieprowadzące do zgonu.</u></p> <p>Krótki cykl stosowania klopidogrelu w badaniu nie zmienił żadnego z głównych ani drugorzędnych parametrów skuteczności rywaroksabanu, w tym natychmiastowej korzyści z terapii RYW w zakresie zmniejszenia ryzyka ALI.</p>	<p><u>spowodowane zdarzeniami miażdżycowo-zakrzepowymi, przyczyniły się do znacznej części wszystkich zgonów [Zannad 2018, Mehra 2019].</u></p>	

Parametr	Badanie			
	COMPASS	VOYAGER PAD	COMMANDER HF	XATOA
	zaklasyfikowano chorych. W analizie obejmującej chorych z przebyłym udarem dot. złożonego punktu końcowego obejmującego MACE, ALI lub amputację naczyniową obserwowano znamienne korzyść ze stosowania RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA, niezależnie od tego, czy oceniano chorych z niskim/umiarkowanym czy wysokim ryzykiem zgodnie z CHADS-P2A2RC.			
Ocena bezpieczeństwa	<p>Odnotowano istotne zwiększenie ryzyka w zakresie pierwszorzędnego punktu oceny bezpieczeństwa (poważne krwawienie wg zmodyfikowanych kryteriów ISTH – krwawienie śmiertelne, krwawienie do miejsca krytycznego, spadek poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g na decylitr lub transfuzja co najmniej 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub pełnej krwi) u chorych leczonych rywaroksabanem 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA 100 mg raz na dobę w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali ASA 100 mg.</p> <p><u>Należy jednak podkreślić iż pozostałe typy poważnych krwawień, tj. krwawienie prowadzące do zgonu, krwotok śródczaszkowy oraz objawowe krwawienie do krytycznego narządu występowały rzadko (odsetki chorych nie przekroczyły 0,5% w żadnej z analiz), a wyniki były zbliżone w obu analizowanych grupach (brak różnic istotnych statystycznie).</u></p> <p><u>Wyniki analiz obejmujących chorych na PAD oraz CAD nie odbiegały od wyników</u></p>	<p>Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa obejmującego poważne krwawienia wg definicji TIMI zwiększyła się u chorych leczonych RYW + ASA (62 zdarzenia w przypadku rywaroksabanu w porównaniu z 44 zdarzeniami w przypadku grupy kontrolnej), przy czym częstość występowania według szacunków Kaplana-Meiera po 3 latach wynosiła odpowiednio 2,65% i 1,87% (p-wartość=0,07).</p> <p><u>Częstość występowania poważnych krwawień według TIMI nie różniła się zatem istotnie pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Nie stwierdzono również różnic w ryzyku wystąpienia poważnego krwawienia według TIMI pomiędzy głównymi podgrupami.</u></p> <p>Poważne krwawienie zgodnie z definicją ISTH odnotowano w badaniu u 140 (4,3%) chorych w</p>	<p>Główny punkt końcowy oceny bezpieczeństwa (tj. złożony punkt końcowy obejmujący krwawienie zakończone zgonem lub krwawienie do krytycznego dla życia narządu związane z ryzykiem trwałej niepełnosprawności) wystąpił odpowiednio u 18 (0,7%) chorych w grupie leczonej rywaroksabanem w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę oraz u 23 (0,9%) chorych w grupie otrzymującej placebo + BSC (p=0,484). <u>W badaniu COMMANDER HF nie odnotowano istotnej różnicy między grupami dla częstości występowania głównego wyniku dot. bezpieczeństwa.</u></p> <p>Odnotowano istotny statycznie wzrost przypadków poważnego krwawienia wg ISTH w grupie stosującej rywaroksaban w porównaniu z grupą otrzymującą placebo + BSC (odsetek zdarzeń 3,3% vs. 2,0; p=0,003).</p>	<p>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem RYW wystąpiły u 473 (8,4%) chorych, a ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem RYW wystąpiły u 108 (1,9%) chorych. Przerwanie leczenia RYW z powodu TEAE raportowano dla 647 (11,5%) chorych. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu z wystąpiły u 110 (2,0%) chorych.</p> <p>Skumulowana częstość występowania poważnych krwawień dla ogólnej populacji w badaniu wyniosła 1,6% w czasie 2 lat. Współczynnik częstości występowania wyniósł 0,95 (95% CI: 0,70; 1,21) na 100 PY. Chorzy z chorobą wielonaczyniową mieli</p>

Parametr	Badanie			
	COMPASS	VOYAGER PAD	COMMANDER HF	XATOA
	<p><u>dla ogólnej populacji chorych włączonych do badania COMPASS.</u></p> <p>Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.</p> <p>Spośród najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych zgodnie z MedDRA (>1% chorych) można wyróżnić zakażenia i zarażenia pasożytnicze (ok. 2% chorych) oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (<2% chorych); częstość tych zdarzeń nie różniła się między grupą RYW+ASA i PLC+ASA.</p> <p>Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem zaobserwowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach – zgłaszało je 14,7% chorych stosujących RYW + ASA oraz 13,8% chorych stosujących PLC + ASA.</p>	<p>grupie otrzymującej RYW w porównaniu ze 100 (3,1%) chorymi w grupie kontrolnej (szacunki Kaplana-Meiera dotyczące częstości występowania po 3 latach wynosiły 5,94% w przypadku rywaroksabanu i 4,06% w przypadku ASA). Częstość występowania poważnych krwawień wg definicji ISTH była większa w przypadku grupy stosującej rywaroksaban i ASA niż samą ASA. Różnica między grupami dla tego punktu końcowego była znamienna statystycznie na korzyść grupy kontrolnej (p = 0,007).</p> <p><u>Ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane</u> występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego z rozpatrywanych w badaniu zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Analizy przedstawione w raporcie potwierdzają ponadto, że profil bezpieczeństwa rywaroksabanu jest spójny niezależnie od stosowania kłopidogrelu w momencie randomizacji. Zaobserwowano jednak tendencję do częstszego występowania poważnych krwawień wg ISTH u chorych z długoterminową ekspozycją na kłopidogrel >30 dni.</p>	<p>Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszało 381 (15,5%) z 2 499 chorych leczonych RYW w porównaniu do 358 (14,3%) z 2 509 chorych stosujących PLC + BSC.</p> <p>Spośród najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych można wyróżnić zakażenia i zarażenia pasożytnicze – raportowano je u 5,4% chorych w grupie RYW oraz 4,6% chorych w grupie PLC.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania RYW oceniane dla mediany czasu obserwacji 21,1 mies. <u>nie różniło się istotnie statystycznie od bezpieczeństwa stosowania PLC w zakresie żadnego z analizowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych.</u></p>	<p>większy współczynnik częstości występowania poważnych krwawień w porównaniu z chorymi bez choroby wielonaczyniowej.</p>

Parametr	Badanie			
	COMPASS	VOYAGER PAD	COMMANDER HF	XATOA
Ocena korzyści klinicznej netto /stosunek korzyści i ryzyka	<p>W populacji ogółem, obserwowane ryzyko wystąpienia punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienie prowadzące do zgonu lub objawowe krwawienie do krytycznego organu, <u>było istotnie statystycznie niższe w grupie stosującej RYW+ASA w porównaniu do ASA+PLC.</u></p> <p>Analiza poszczególnych składowych złożonego pkt „korzyść kliniczna netto” wskazuje, że <u>głównymi czynnikami wpływającymi na wyniki dot. korzyści klinicznej netto były zdarzenia dot. skuteczności, w szczególności udar i zgon z przyczyn CV</u> (różnice istotne statystyczne na korzyść RYW). Natomiast składniki związane z krwawieniami, w szczególności krwawienie prowadzące do zgonu, <u>stanowiły tylko niewielką część zdarzeń dot. korzyści klinicznej netto.</u></p> <p>Analizy wskazują, że <u>liczba zdarzeń związanych z korzyścią kliniczną netto dot. skuteczności, którym udało się zapobiec zwiększała się w miarę upływu czasu,</u> podczas gdy liczba zdarzeń dot. bezpieczeństwa pozostała stale mała w czasie.</p>	<p>W przypadku terapii RYW odnotowano korzystny profil korzyści i ryzyka RYW, biorąc pod uwagę liczbę pierwszorzędowych wyników oceny skuteczności którym udało się zapobiec w porównaniu z liczbą spowodowanych głównych wyników bezpieczeństwa. Korzyści (bezwzględna redukcja ryzyka dla pierwszorzędowego punktu końcowego) przewyższały ryzyko (bezwzględny wzrost ryzyka dla poważnego krwawienia wg TIMI).</p> <p><u>W analizach „w czasie trwania leczenia” wykazano że na każde 10 000 chorych leczonych przez 1 rok rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę dodany do ASA zapobiegnie 181 pierwszorzędowym zdarzeniom dotyczącym oceny skuteczności kosztem wystąpienia 29 głównych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem.</u></p>	Nie dotyczy	<p>Punkt końcowy dotyczący korzyści klinicznej netto obejmował zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienia prowadzące do zgonu oraz krwawienia do krytycznych narządów.</p> <p>W badaniu potwierdzono <u>korzyść kliniczną netto terapii RYW 2,5 mg bid + ASA u chorych z ryzykiem naczyniowym w praktyce klinicznej</u> (odnotowano niski roczny wskaźnik zdarzeń, który był podobny do wyniku w randomizowanym badaniu COMPASS a zdarzenia były spowodowane głównie przez MACE, a nie przez krwawienia).</p>

Źródło: opracowanie własne

10.1. Pozostałe dane kliniczne

10.1.1. Badanie *COMPASS LTOLE*

Wyniki badania *COMPASS LTOLE* wskazują, że u chorych z przewlekłą CAD i/lub z PAD przedłużone leczenie skojarzeniem RYW 2,5 mg dwa razy dziennie i ASA 75–100 mg raz dziennie podczas dodatkowej mediany obserwacji wynoszącej 374 dni [IQR 295–574 dni] wiązało się ze wskaźnikami które były podobne lub niższe od tych obserwowanych w fazie leczenia randomizowanego dla częstości występowania dla złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu lub zawał serca.

Badanie *COMPASS LTOLE* dostarcza dodatkowych informacji na temat wzorca krwawienia podczas leczenia długoterminowego skojarzeniem rywaroksabanu i ASA. Podczas fazy *LTOLE* chorzy pierwotnie przydzieleni losowo do rywaroksabanu i ASA mieli niższe wskaźniki występowania zmodyfikowanego ciężkiego krwawienia według definicji ISTH w porównaniu z chorymi podczas fazy randomizowanej. Tymczasem chorzy pierwotnie przydzieleni losowo do ASA mieli podobne wskaźniki częstości występowania zmodyfikowanego dużego krwawienia według ISTH podczas fazy *LTOLE*. Wynik ten wskazuje że wyższej skuteczności terapii RYW i ASA w porównaniu z ASA w monoterapii towarzyszy wczesny wzrost ryzyka krwawienia, który jest mniej widoczny w dłuższej perspektywie [Eikelboom 2022].

Porównanie częstości występowania zdarzeń zgłoszonych podczas fazy *LTOLE* z częstością ich występowania podczas leczenia randomizowanego należy interpretować ostrożnie. Z jednej strony chorzy włączeni do fazy *LTOLE* mieli ogólnie korzystniejszy profil ryzyka niż pozostali, prawdopodobnie dlatego, że ci, którzy doświadczyli zdarzeń podczas leczenia randomizowanego, rzadziej byli włączeni do fazy *LTOLE*. Z drugiej strony chorzy, którzy zostali włączeni do fazy *LTOLE*, byli o kilka lat starsi niż w momencie randomizacji w badaniu *COMPASS* i dlatego wyższe ryzyko krwawienia niż podczas leczenia randomizowanego było zjawiskiem spodziewanym [Eikelboom 2022].

10.1.2. Porównanie wyników z badania XATOA i COMPASS (dane z praktyki klinicznej vs dane z badania RCT)

Aby uwzględnić różne okresy obserwacji w badaniach XATOA (15 miesięcy) i COMPASS (23 miesiące), obliczono wskaźniki częstości występowania zdarzeń klinicznych na 100 PY.

W badaniu XATOA wskaźnik klinicznie rozpoznanego poważnego krwawienia (0,95 na 100 pacjentolat) był stosunkowo niższy niż wskaźnik zdarzeń niedokrwiennych, takich jak MACE. W badaniu COMPASS wskaźnik poważnego krwawienia (1,67 na 100 pacjentolat) był również niższy niż wskaźnik MACE. Niższe wskaźniki krwawienia w badaniu XATOA niż w badaniu COMPASS mogą być związane z różnymi czynnikami. Na przykład lekarze mogli zdecydować się w praktyce klinicznej na rozpoczęcie terapii DPI u chorych z niższym postrzeganym ryzykiem krwawienia [Fox 2022].

W badaniu XATOA obserwowano stosunkowo wyższe roczne wskaźniki ostrego niedokrwienia kończyn (1,54 na 100 pacjento-lat) i MALE (3,57 na 100 pacjento-lat) niż w badaniu COMPASS (odpowiednio 0,12 i 0,19 na 100 pacjento-lat). Jest to prawdopodobnie spowodowane włączeniem większej liczby chorych z PAD do badania XATOA niż do badania COMPASS³³.

Wstępnie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące wyniku klinicznego netto były takie same w badaniach XATOA i COMPASS, co pozwoliło na porównanie wskaźników zdarzeń w obu badaniach. Co więcej, wybór tylko najpoważniejszych zdarzeń dotyczących „skuteczności” i „bezpieczeństwa” sprawia, że kliniczne znaczenie tych wyników jest bardzo ważne dla codziennej praktyki, ponieważ odpowiednio podsumowują one najbardziej istotne zdarzenia, których chorzy najbardziej się obawiają.

Odsetek zdarzeń dot. korzyści klinicznej netto był niższy w badaniu XATOA w porównaniu do badania COMPASS (odpowiednio 2,8% i 4,7%). Istotnym jest, że oba badania różniły się czasem obserwacji, jednakże wskaźnik częstości w przeliczeniu na rok (2,4%/rok w badaniu

³³ W rejestrze XATOA u 72,7% chorych występował CAD, u 58,9% PAD, a u 31,6% zarówno CAD, jak i PAD, podczas gdy w badaniu COMPASS u 90,6% chorych wykazano obecność CAD, 27,3% PAD, a u 18,0% zarówno CAD, jak i PAD. Ze względu na większy odsetek chorych z PAD zrekrutowanych do badania XATOA niż do badania COMPASS, można by oczekiwać wyższej częstości zdarzeń kończynowych (co faktycznie zostało zaobserwowane).

XATOA vs 2,5%/rok w badaniu COMPASS) oraz rozkład poszczególnych składowych korzyści klinicznej netto były podobne w obu badaniach.

10.2. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie informacji z *ChPL Mibrex®*, dokumentu *FDA 2023* oraz komunikatów FDA [FDA 2019, FDA 2022, FDA 2022a, FDA 2023a, FDA 2023b, FDA 2023c], *RMP Mibrex®*, danych z bazy ADRReport i WHO.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w *ChPL Mibrex®* stosowanie rywaroksabanu może być związane z wystąpieniem:

- ryzyka krwotoku;
- zaburzeń czynności nerek;
- interakcji z innymi produktami leczniczymi;
- zagrożenia w przypadku występowania innych czynników ryzyka krwotoku;
- zwiększonego ryzyka krwawień i zakrzepicy u chorych z chorobą nowotworową;
- niewłaściwego działania przeciwzakrzepowego u chorych z protezami zastawek;
- większej liczby nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K u chorych z zespołem antyfosfolipidowym;
- braku skuteczności leczenia u chorych z OZW i wcześniejszym udarem i/lub przemijającym napadem niedokrwiennym;
- ryzyka powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, w wyniku wykonania znieczulenia lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie;
- zwiększonego ryzyka wystąpienia krwotoku u chorych w podeszłym wieku;
- reakcji skórnych;
- szkodliwego wpływu na zarodek, płód i karmienie piersią;
- omdleń i zawrotów głowy.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i/ lub WHO należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia naczyniowe, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

10.3. Wnioski

Do tej pory wykazano skuteczność i bezpieczeństwo terapii RYW w dawkach większych niż 2,5 mg bid w różnych wskazaniach, w tym w zapobieganiu i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i w migotaniu przedsionków [ChPL Mibrex®]. Obecny wniosek dotyczy zastosowania RYW w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa lub objawowa choroba tętnic obwodowych, obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

W ramach niniejszej analizy wykazano skuteczność schematu leczenia przeciwzakrzepowego składającego się z niskiej dawki rywaroksabanu (2,5 mg bid) stosowanej razem z ASA w zmniejszeniu ryzyka nawracających poważnych zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych (MACE) i poważnych zdarzeń niepożądanych kończyn (MALE) u chorych z CAD i/lub PAD. Niska dawka RYW poprawiła przeżywalność u chorych z przewlekłą chorobą wieńcową w badaniu COMPASS. Analiza korzyści klinicznej netto dla wnioskowanej interwencji wskazuje, że korzyści z redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przewyższają ryzyko związane z krwawieniami.

Długoterminowe dane z badania COMPASS LTOLE potwierdzają skuteczność skojarzenia rywaroksabanu i ASA w porównaniu z ASA. Wczesny wzrost krwawienia jest mniej widoczny w dłuższej perspektywie. Wyniki te potwierdzają zasadność długoterminowego stosowania skojarzenia rywaroksabanu i ASA u chorych wysokiego ryzyka z przewlekłą CAD i/lub PAD.

Chorzy z PAD poddawani rewaskularyzacji są narażeni na wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwiennych, a w szczególności poważnych powikłań kończynowych, takich jak ALI i poważna amputacja o etiologii naczyniowej. Wyniki badania VOYAGER PAD dostarczają dowodów na szerokie i trwałe korzyści z terapii łączącej niskie dawki leków przeciwzakrzepowych z niską dawką terapii przeciwplatekowej, w porównaniu z samą terapią przeciwplatekową, w zakresie zmniejszenia pierwszych i kolejnych tętniczych i żylnych zdarzeń zakrzepowych. RYW 2,5 mg dwa razy dziennie dodany do niskiej dawki ASA przynosi stałe korzyści niezależnie od wieku chorych, a potencjalnie nawet większe korzyści w zmniejszaniu ALI u osób w wieku ≥ 75 r.ż.

U osób dorosłych z przewlekłą miażdżycową chorobą naczyń, wątłość (ang. *frailty*) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i innych przyczyn, a także z ryzykiem zawału mięśnia sercowego, udaru i poważnego krwawienia. U wątłych chorych po rewaskularyzacji kończyn dolnych z powodu objawowej choroby tętnic obwodowych z badania *VOYAGER PAD* wykazano, że korzyść ze stosowania rywaroksabanu w połączeniu z aspiryną w zmniejszaniu częstości głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych, kończynowych i całkowitych zdarzeń naczyniowych była zgodna z ogólną populacją i była spowodowana głównie redukcją częstości zdarzeń dotyczących kończyn. Poważne zdarzenia krwotoczne występowały częściej u chorych zaklasyfikowanych jako wątli i ich liczba wzrosła przy stosowaniu terapii RYW w porównaniu do PLC. Jednak biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka, schemat leczenia małą dawką rywaroksabanu w połączeniu z aspiryną może stanowić strategię zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego i zdarzeń kończynowych nawet w przypadku obecności wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wpływ terapii RYW+ASA u chorych wątłych oceniano również u chorych ze stabilną miażdżycową chorobą naczyń w badaniu *COMPASS*. W tym przypadku wykazano, że u osób bez czynników powodujących wątłość terapia ta zmniejsza ryzyko niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu, ale nie potwierdzono tego u osób wątłych³⁴.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Mibrex® w dawce 2,5 mg bid podawanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. Rywaroksaban należy uznać za skuteczną oraz bezpieczną opcję leczenia stanowiącą odpowiedź na istniejącą niezaspokojoną potrzebę leczniczą w rozpatrywanej populacji. Chorzy z przewlekłymi zespołami wieńcowymi i/lub PAD mogą odnieść korzyści z dodania rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy dziennie do ASA w celu zapobiegania przyszłym zdarzeniom

³⁴ Według autorów publikacji mechanizmy leżące u podstaw zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób wątłych mogą różnić się od mechanizmów u osób zdrowych przez co chorzy mogą być mniej wrażliwi na terapię przeciwwzakrzepowe, jednak konieczne są dalsze badania, aby zbadać tę hipotezę [Leong 2025].

niedokrwiniennym. Modulacja układu hemostatycznego poprzez więcej niż jedną ścieżkę wydaje się przynosić więcej korzyści niż proste zwiększenie intensywności hamowania tylko jednego z jego zintegrowanych składników.

11. Dyskusja

Wstęp

Choroba wieńcowa powstaje wskutek patologicznego procesu polegającego na tworzeniu się blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdziowych, co może prowadzić do ich zwężenia lub zamknięcia, manifestując się np. jako przewlekłe zespoły wieńcowe. CAD charakteryzuje się bólem lub dyskomfortem w klatce piersiowej, który może promieniować do innych części ciała i nasila się podczas wysiłku fizycznego lub stresu. Chorzy wymagają dożywotniego leczenia, ponieważ CAD może prowadzić do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, niewydolności serca a także zwiększa ryzyko zawału serca i nagłego zgonu. Chorzy z CAD często zgłaszają obniżoną jakość życia i objawy depresyjne, co może dodatkowo pogarszać stan zdrowia i zwiększać ryzyko hospitalizacji [ESC 2019, Bauersachs 2019, Malakar 2019].

Z kolei PAD to zaburzenie naczyniowe polegające na ograniczeniu przepływu krwi do kończyn i innych obszarów ciała, najczęściej spowodowane miażdżycą, zakrzepami lub zapaleniem naczyń. Obraz kliniczny PAD obejmuje niespecyficzny dyskomfort w plecach, pośladkach lub nogach, przy czym klasyczne objawy chromania przestankowego występują tylko u 5-10% chorych. PAD wiąże się z ryzykiem poważnych komplikacji, takich jak niedokrwienie kończyn, owrzodzenia, amputacje, oraz zwiększa ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na PAD jest porównywalne z ryzykiem u chorych z CAD [Nordanstig 2023, Zemaitis 2024].

Niedoszacowanie rozpoznania PAD w praktyce klinicznej i obecność ukrytego PAD u chorych z CAD mogą przyczyniać się do zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń PAD w przyszłości [Fox 2022]. Chorzy z PAD poddawani rewaskularyzacji są narażeni na szczególnie wysokie ryzyko niekorzystnych zdarzeń kończynowych i sercowo-naczyniowych (zarówno MACE, jak i MALE) [Bauersachs 2021]. Chorzy z niewydolnością serca i zaburzonym rytmem zatokowym są narażeni na zwiększone ryzyko udaru mózgu w porównaniu z populacją ogólną. Następstwa udaru mózgu obejmują znaczny spadek jakości życia związanej ze zdrowiem, większe wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i wzrost kosztów opieki [Mehra 2019].

Populacja docelowa rozpatrywana w analizie obejmuje chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych. Czynniki najwyższego ryzyka obejmują chorobę wielonaczyniową, cukrzycę, niewydolność serca, przewlekłą niewydolność nerek i podeszły wiek [Anand 2024].

Podwyższone ryzyko MALE u chorych z PAD i cukrzycą jest częściowo spowodowane przez jednoczesną obecność choroby makronaczyniowej i mikronaczyniowej [Anand 2024].

Chorzy niedawno leczeni z powodu epizodu pogarszającej się HF w rytmie zatokowym są narażeni na ryzyko udaru (1,6 na 100 pacjento-lat) zbliżające się do wskaźników obserwowanych u chorych z przewlekłą HF i AF (2,0 na 100 pacjento-lat). Ryzyko to wzrasta wcześniej, bezpośrednio po epizodzie wskaźnikowym pogarszającej się HF, osiąga szczyt po 6 miesiącach i utrzymuje się przez cały okres obserwacji [Mehra 2019].

Obecne leczenie farmakologiczne w analizowanej populacji koncentruje się na spowolnieniu postępu choroby i zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Niemniej jednak chorzy zgłaszający się z przewlekłym zespołem wieńcowym lub chorobą tętnic obwodowych (PAD) pozostają narażeni na zwiększone ryzyko przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych, nawet jeśli stosują się do aktualnych zaleceń dotyczących leczenia. Nawet zoptymalizowane strategie przeciwpłytkowe u chorych z CAD/PAD wiążą się z istotnym ryzykiem zakrzepicy miażdżycowej, jednocześnie znacznie zwiększając ryzyko krwawienia [Breitenstein 2024]. Te zdarzenia zakrzepowe nie są rzadkie, a kierunek działania nowych terapii musi być skierowany na zapobieganie, a nie na ich leczenie, gdy już wystąpią [Berkowitz 2022].

Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu [ChPL Mibrex®].

W Polsce RYW w dawce 2,5 mg nie jest obecnie refundowany w rozpatrywanej populacji docelowej, co oznacza że występuje niezaspokojona potrzeba odnośnie dostępu chorych do skutecznej i bezpiecznej terapii.

Dane z eksperymentalnych badań klinicznych

Wyniki z badania COMPASS, przeprowadzonego w populacji chorych na chorobę wieńcową, chorobę naczyń obwodowych lub oba te schorzenia, wskazują że skojarzenie rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy dziennie i ASA 100 mg raz dziennie w porównaniu z ASA 100 mg raz dziennie zmniejsza ryzyko udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. Terapia ta znacząco zmniejszyła ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z ASA w monoterapii,

kosztem zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia według definicji Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH), ale bez zwiększenia ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego lub śmiertelnego. W rezultacie wynik kliniczny netto tzn. połączenie najważniejszych zdarzeń zakrzepowych i krwotocznych wskazuje na korzyść terapii RYW w dawce 2,5 mg.

Korzyści z terapii były widoczne już w momencie pierwszej formalnej analizy okresowej i skłoniły Radę ds. Bezpieczeństwa Danych i Monitorowania do zalecenia wcześniejszego przerwania badania w grupach obejmujących leki przeciwzakrzepowe [Eikelboom 2022, Steffel 2020]. W oparciu o korzyści wykazane dla skojarzenia rywaroksabanu i ASA podczas leczenia randomizowanego, sponsor badania, firma Bayer AG, udostępniła terapię obejmującą rywaroksaban 2,5 mg dwa razy dziennie w połączeniu z ASA 75–100 mg raz dziennie wszystkim ośrodkom uczestniczącym w badaniu *COMPASS*, które zgodziły się uczestniczyć w ramach długoterminowego otwartego rozszerzenia (LTOLE). Otwarte leczenie skojarzone było udzielane chorym w ośrodkach, które zgodziły się uczestniczyć, dopóki terapia nie została zatwierdzona przez organy regulacyjne w ich kraju w leczeniu przewlekłej CAD lub PAD lub przez maksymalnie 3 lata od rozpoczęcia LTOLE, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej [Eikelboom 2022]. Długoterminowe dane z badania *COMPASS LTOLE* potwierdzają wyższą skuteczność skojarzenia rywaroksabanu i ASA w porównaniu z ASA, a wzrost ryzyka krwawienia, jest mniej widoczny w dłuższej perspektywie.

W badaniu *VOYAGER PAD* wykazano większą skuteczność RYW 2,5 mg bid + ASA w redukcji ryzyka pierwszorzędnego punktu końcowego złożonego z zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostrego niedokrwienia kończyn i dużej amputacji z przyczyn naczyniowych, w porównaniu z ASA w monoterapii u chorych na chorobę tętnic obwodowych, którzy przeszli skuteczną rewaskularyzację. W badaniu nie obserwowano wzrostu krwawień prowadzących do zgonu lub krwotoków wewnątrzczaszkowych. Należy zwrócić uwagę, iż dane z badania *VOYAGER PAD* podkreślają wysokie ryzyko zdarzeń kończynowych u chorych ≥ 75 r.ż. z PAD poddawanych rewaskularyzacji i że korzyści netto z terapii rywaroksabanem utrzymują się w również starszej populacji [Krantz 2021].

Podstawowa analiza skuteczności (tj. złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) w badaniu *COMMANDER HF* wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą stosującą RYW a grupą

kontrolną. Wyniki badania sugerują, że zdarzenia zakrzepowo-zatorowe nie są głównym czynnikiem wpływającym na wyniki u chorych z pogarszającą się niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową [Greenberg 2019].

Dane z praktyki klinicznej

Rejestr XATOA dostarcza informacji na temat chorych kwalifikowanych do leczenia podwójną terapią przeciwplatek w praktyce klinicznej³⁵ oraz częstości występowania krwawień i zdarzeń niedokrwiennych w praktyce klinicznej u chorych otrzymujących DPI poza ramami badania randomizowanego.

Wyniki rejestru XATOA wskazują, iż terapia RYW + ASA redukuje ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak udar, zawał mięśnia sercowego i zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, przy akceptowalnym wzroście ryzyka krwawień. Wczesne przerwanie stosowania RYW prowadzi do szybkiej utraty tych korzyści, co podkreśla znaczenie przestrzegania zaleconego schematu leczenia. Ponadto, wyniki badania sugerują, że bilans korzyści klinicznych jest korzystny, szczególnie u chorych wysokiego ryzyka, wspierając stosowanie tej terapii w strategiach wtórnej prewencji.

Analizowane efekty zdrowotne

W badaniach włączonych do analizy oceniano złożone pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe, obejmujące wiele zdarzeń składowych, aby uwzględnić zarówno śmiertelne, jak i nieprowadzące do zgonu konsekwencje rozpatrywanej jednostki chorobowej. Wykorzystanie złożonych wyników w badaniach może zapewnić wyższe wskaźniki zdarzeń i umożliwić mniejsze rozmiary próby i/lub krótszy okres obserwacji chorych [Berkowitz 2022]. Ważne jest, aby przy stosowaniu złożonych wyników, oceniać poszczególne składniki, ponieważ interwencja może mieć na nie różny wpływ. Dlatego też w niniejszej analizie przedstawiono,

³⁵ Większość chorych w rejestrze XATOA została włączona do terapii DPI ze względu na cechy ryzyka, takie jak wielonaczyniowa CAD lub PAD kończyn dolnych, a około 70% chorych miało wysoki profil ryzyka sercowo-naczyniowego. Czynniki uwzględnione w definicji wysokiego profilu ryzyka sercowo-naczyniowego w rejestrze XATOA to nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca, przewlekła dysfunkcja nerek, palenie tytoniu, rodzinna historia chorób naczyniowych, wiek >65 r.ż. i wysoki wskaźnik masy ciała. Wykazano, że chorzy z tymi cechami ryzyka odnieśli największą korzyść bezwzględną w zakresie redukcji ryzyka naczyniowego dzięki DPI w porównaniu z ASA w monoterapii w praktyce klinicznej [Fox 2022].

oprócz złożonych punktów końcowych, także wyniki dla poszczególnych komponentów tych punktów.

Podstawą dla agencji HTA do zatwierdzania produktu leczniczego jest wykazanie, że „korzyść przewyższa ryzyko”. W praktyce klinicznej trudno jest ocenić redukcję zdarzeń niedokrwiennych w stosunku do wzrostu ryzyka krwawienia. Chorzy z przewlekłą chorobą naczyniową są często narażeni na ryzyko zarówno poważnych zdarzeń niedokrwiennych, jak i krwawienia, które należy wziąć pod uwagę, aby ocenić wartość dodatkowej terapii przeciwzakrzepowej.

Do tej pory w badaniach choroby wieńcowej analizy ryzyka i korzyści często mieszały zdarzenia śmiertelne lub nieodwracalne ze zdarzeniami możliwymi do przeżycia lub odwracalnymi, które znacznie różnią się pod względem wpływu klinicznego. Ostatnie dane literaturowe wskazują że analizy ryzyka i korzyści sercowo-naczyniowych powinny koncentrować się na zdarzeniach, które są klinicznie istotne i mają podobne znaczenie kliniczne, takich jak zdarzenia śmiertelne lub nieodwracalne [Gibson 2018]. Korzyść kliniczna netto jest łatwym w użyciu zintegrowanym pomiarem ogólnych korzyści dla chorych. Może stanowić lepszą reprezentację „wartości klinicznej” leku ponieważ pozwala ocenić najważniejsze wyniki skuteczności i bezpieczeństwa (takie jak zawał mięśnia sercowego, udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zagrażające życiu i śmiertelne krwawienia), aby porównać zdarzenia korzystne i szkodliwe o podobnym wpływie klinicznym [Breitenstein 2024].

W ramach oceny korzyści klinicznych netto analizuje się różnice ryzyka, a nie pomiary względne, takie jak współczynniki ryzyka, dzięki czemu liczba zdarzeń którym udało się zapobiec i spowodowanych przez interwencję jest wyraźnie rozróżniona [Gibson 2018]. Brak jest jednej standardowej metodologii ilościowego określania oceny stosunku korzyści do ryzyka, jednak MCDA jest jedną z kilku metod, które są coraz częściej stosowane w tej ocenie, szczególnie ze względu na sposób ważenia zmiennych [Yuan 2024].

Definicja poważnego krwawienia w badaniach włączonych do analizy (np. COMPASS) opierała się na definicji ISTH, która obejmuje krwawienie śmiertelne, objawowe krwawienie do krytycznego obszaru lub narządu, krwawienie powodujące spadek poziomu hemoglobiny o 2 g lub więcej na decylitr lub krwawienie, które doprowadziło do przetoczenia 2 lub więcej jednostek pełnej krwi lub czerwonych krwinek. W badaniu COMPASS, w odpowiedzi na prośbę

Agencji regulacyjnych, zastosowano także zmodyfikowaną definicję ISTH, która nie brała pod uwagę, czy krwawienie było związane ze spadkiem poziomu hemoglobiny lub z przetoczeniem krwi, i obejmowała każde krwawienie, które doprowadziło do hospitalizacji z noclegiem lub bez, w tym zdarzenia, które nie byłyby uważane za poważne krwawienie w innych badaniach. Odnotowano około jednej trzeciej mniej poważnych krwawień przy zastosowaniu klasycznej definicji niż przy użyciu zmodyfikowanej definicji ISTH.

Pozostałe dowody kliniczne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono, oprócz badań pierwotnych, liczne przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji. Wnioski wynikające z włączonych przeglądów wskazują, że RYW w niskiej dawce (2,5 mg) stosowany z lekami przeciwplatekcyjnymi lub ASA zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru niedokrwienego u chorych z CAD/PAD. Dane z odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują, że RYW w niskiej dawce stosowany z ASA wykazuje korzyść kliniczną netto w porównaniu z leczeniem ASA w monoterapii. **Wnioski autorów włączonych opracowań wtórnych są zatem spójne z wnioskami analityków przedstawionymi na podstawie badań włączonych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.**

Dane z włączonej do analizy publikacji *Anand 2022*, w której zaprezentowano wyniki metaanalizy z badań *COMPASS* i *VOYAGER PAD* dostarczają spójnych dowodów na korzyści kliniczne wynikające ze stosowania skojarzenia rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy dziennie i ASA w szerokim spektrum klinicznym chorych z PAD.

Podsumowanie

W ramach niniejszej analizy:

- przedstawiono znaczną liczbę dowodów naukowych z randomizowanych badań klinicznych wysokiej jakości, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii względem wskazanego w analizie komparatora – analizę kliniczną oparto na 3 bardzo dużych (kilka tysięcy uczestników) badaniach klinicznych typu RCT;
 - przedstawiono dane z badania dotyczącego rzeczywistej praktyki z rejestru *XATOA*, co umożliwi potwierdzenie uzyskanych wyników odnośnie skuteczności klinicznej
-

i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w praktyce klinicznej (należy zauważyć, że przedstawiono również dane dla porównawczej analizy danych z rejestru XATOA i badania COMPASS);

- uwzględniono dane długoterminowe dotyczące skuteczności RYW w dawce 2,5 mg co umożliwi wnioskowanie nt. długoterminowego stosunku korzyści do ryzyka wynikającym z zastosowania wnioskowanej interwencji (z uwagi na przewlekły charakter stosowania ocenianej interwencji, istotne jest wnioskowanie o odległych skutkach przyjmowania wnioskowanej terapii, jej wpływie na odległe przeżycie chorych czy ryzyko krwawienia po dłuższym stosowaniu);
- analizy oparto na danych pochodzących z opublikowanych źródeł;
- we włączonych badaniach większość chorych była rasy białej (duża część chorych została włączona w analizowanych badaniach w Europie m.in. w Niemczech) a w badaniach *COMPASS*, *COMMANDER HF* i *VOYAGER PAD* uczestniczyli również chorzy z ośrodków zlokalizowanych m.in. na terenie Polski.

Brak odpowiedniej profilaktyki w rozpatrywanej populacji docelowej może prowadzić do wystąpienia u chorych groźnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [Bauersachs 2019]. Głównym celem terapeutycznym u chorych rozpatrywanej populacji jest zatem prewencja lub ograniczenie liczby powikłań zakrzepowych.

Obecnie w Polsce RYW w dawce 2,5 mg bid we wnioskowanym wskazaniu aktualnie nie jest refundowany ze środków publicznych [Obwieszczenie MZ]. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba odnośnie dostępu chorych do aktualnie zalecanych przez wytyczne terapii profilaktycznych, skutecznie redukujących ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym w populacji chorych z CAD/lub PAD w wywiadzie.

Odpowiedź na tą niezaspokojoną potrzebę stanowi produkt leczniczy Mibrex®, zawierający rywaroksaban w dawce 2,5 mg. RYW jest doustnym, wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowany czynnik II) oraz nie wykazano, żeby wpływał na płytki krwi [ChPL Mibrex®]. Połączenie hamowania płytek krwi i czynnika Xa w podejściu „podwójnej ścieżki” jest obiecującą strategią terapeutyczną w profilaktyce wtórnej chorób sercowo-naczyniowych.

Zgodnie z wynikami przedstawionych w raporcie badań klinicznych dot. RYW w dawce 2,5 mg, w analizowanej populacji docelowej ryzyko zakrzepowe może być istotnie zmniejszone po zastosowaniu tej interwencji. Według polskich ekspertów, stosowanie RYW w niskiej dawce

ma szansę znacząco zmienić dotychczasowy schemat leczenia przeciwzakrzepowego u chorych ze stabilną chorobą wieńcową lub miażdżycą tętnic obwodowych [Barylski 2019].

Godnym podkreślenia jest fakt, iż w badaniu *VOYAGER PAD* wykazano wyraźne zmniejszenie w grupie stosującej RYW niedokrwiennych zdarzeń kończynowych i dużych amputacji. Jest to potencjalnie krytyczne odkrycie, ponieważ występowanie dużych zdarzeń kończynowych ma istotne konsekwencje dla chorych (rozwój MALE jest związany z bardzo niekorzystnym rokowaniem a występowanie zdarzeń kończynowych znacząco zwiększa ryzyko amputacji naczyniowej, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowej i zgonów). Podkreśla to znaczną niezaspokojoną potrzebę dostępu chorych z PAD do bezpiecznych i skutecznych terapii w ramach profilaktyki wtórnej, niezależnie od tego, czy jest to stabilna choroba, jak w badaniu *COMPASS*, czy objawowa PAD wymagająca rewaskularyzacji w jak w badaniu *VOYAGER PAD*.

Wyraźne korzyści z zastosowania RYW w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, sugerują, że ryzyko rozwoju zdarzeń niedokrwiennych jest w dużym stopniu modyfikowalne przy użyciu strategii łączącej hamowanie płytek krwi z niską dawką leków przeciwzakrzepowych, przy tolerowanym profilu krwawienia.

12. Załączniki

12.1. Punkty końcowe

Tabela 45.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność – złożone punkty końcowe				
Pierwszorzędowy punkt końcowy	COMMANDER HF	Pierwszorzędowym punktem końcowym dot. skuteczności był punkt złożony ze zgonu z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.	Im niższa częstość występowania, tym skuteczniejsze leczenie	<p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie dla złożonego punktu końcowego.</p> <p>W kontekście wyników sercowo-naczyniowych MCID może odnosić się do poprawy jakości życia, stanu funkcjonalnego lub zmniejszenia liczby zdarzeń niepożądanych w tym zgonu.</p> <p>Dla złożonych punktów końcowych określenie MCID może być łatwiej definiowane w oparciu o poszczególne elementy punktu końcowego. Według ekspertów MCID dla bezpiecznego leczenia ostrego udaru niedokrwiennego mózgu wynosi od 1,1% do 1,5% pod względem odsetka chorych osiągających niezależność funkcjonalną po 3 miesiącach od udaru [Cranston 2017].</p> <p>W przypadku zawału mięśnia sercowego wartość MCID jest często oceniana na</p>
Drugorzędowe punkty końcowe		<p>Określono następujące drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • ponowna hospitalizacja związana z zaostrzeniem niewydolności serca; • ponowna hospitalizacja związana ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi; <p>złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ponowną hospitalizację związaną z zaostrzeniem HF.</p>		
Inne punkty końcowe		Inne punkty końcowe obejmowały objawową zakrzepicę żył głębokich i objawową zatorowość płucną.		
Pierwszorzędowy punkt końcowy	COMPASS	Pierwszorzędowym punktem końcowym dot. skuteczności był punkt złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu lub zawału mięśnia sercowego.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Drugorzędowe punkty końcowe		<p>Określono trzy drugorzędowe punkty końcowe dot. oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> złożony punkt obejmujący udar niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego, ostre niedokrwienie kończyn lub zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca; złożony punkt obejmujący udar niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego, ostre niedokrwienie kończyn lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; zgon z jakiegokolwiek przyczyny. 		<p>podstawie różnych wyników klinicznych, takich jak poprawa jakości życia lub sprawności funkcjonalnej po zdarzeniu. Wartości MCID zazwyczaj odzwierciedlają znaczną poprawę kliniczną pod względem złagodzenia objawów i stanu funkcjonalnego chorych. Wśród ekspertów mediana MCID dla istotnej reperfuzji wynosiła 3,1-5% (zakres międzykwartylowy od 1,1-3% do 5,1-10%) [Lin 2020].</p> <p>Nie odnaleziono wartości MCID dla ostrego niedokrwienia kończyn, jednakże można uznać, że jest to istotny klinicznie punkt końcowy ponieważ jest związany ze złym rokowaniem w kontekście przeżycia chorych [Obara 2018].</p> <p>W badaniu, którego celem była wtórna analiza wieloośrodkowych randomizowanych badań, w których głównym punktem końcowym była śmiertelność, MCID zdefiniowano z perspektywy klinicysty jako najmniejszy efekt leczenia wymagany do zmiany rutynowej praktyki klinicznej dla porównywalnego chorego – <i>a priori</i> jako MCID wybrano 5% bezwzględną różnicę ryzyka i 20% względną różnicę ryzyka śmiertelności [Abrams 2020].</p> <p>Również w przypadku amputacji kończyn należy uznać ten punkt za istotny klinicznie m.in. ze względu na jego związek ze zmniejszoną jakością życia chorych.</p>
Trzeciorzędowe punkty końcowe		Trzeciorzędowe punkty oceny skuteczności obejmowały poszczególne elementy głównych i drugorzędowych punktów końcowych, a także hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych, rewaskularyzację, amputację kończyny, zakrzepicę w stencie, dusznicę bolesną, niewydolność serca, żylną chorobę zakrzepowo-zatorowa, zatrzymanie krążenia po resuscytacji i nowe rozpoznanie nowotworu.		
Inne punkty końcowe		Inne punkty końcowe obejmowały objawową zakrzepicę żył głębokich i objawową zatorowość płucną		
Pierwszorzędowy punkt końcowy	VOYAGER PAD	Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w ramach skuteczności obejmował ostre niedokrwienie kończyn, poważną amputację z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.		
Drugorzędowe punkty końcowe		Drugorzędowe punkty oceniane w ramach oceny skuteczności testowano w sposób hierarchiczny. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności	Im niższa częstość występowania,	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		obejmowały nieplanowaną hospitalizację z powodu zdarzenia wieńcowego lub obwodowego o charakterze zakrzepowym oraz nieplanowaną rewaskularyzację z powodu niedokrwienia kończyny referencyjnej.	tym skuteczniejsze leczenie	W badaniach dotyczących zdarzeń sercowo-naczyniowych badacze często oceniają wskaźniki zdarzeń, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. W jednym z badań zauważono, że u starszych chorych z zawałem mięśnia sercowego lub udarem niedokrwiennym w wywiadzie wskaźniki zdarzeń były znacząco wyższe, a około 7,2% chorych doświadczyło ponownego zawału mięśnia sercowego w czasie pierwszego roku po zdarzeniu [Li 2019]. Należy zatem uznać ten punkt końcowy za istotny klinicznie.
Dodatkowe punkty końcowe	VOYAGER PAD	<p>Analiza oceniająca całkowitą liczbę (pierwsze i kolejne zdarzenia) została wstępnie określona przed zablokowaniem bazy danych.</p> <p>Zdarzenia uwzględnione w pierwotnej analizie to całkowita liczba (tj. pierwsze i kolejne) zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego, całkowita liczba innych zdarzeń naczyniowych (rewaskularyzacja obwodowa i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa) oraz całkowita liczba zdarzeń naczyniowych (całkowita liczba zdarzeń głównego punktu końcowego plus całkowita liczba innych zdarzeń naczyniowych).</p> <p>Dodatkowe analizy całkowitej liczby zdarzeń przeprowadzono według kategorii zdarzenia, jak oznaczono z wyjątkiem rewaskularyzacji obwodowych i żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, wszystkie zdarzenia uwzględnione w analizach zostały ocenione przez niezależną komisję, która nie знаła przydziału leczenia. Rewaskularyzacje obwodowe i żylna choroba zakrzepowo-zatorowa zostały zgłoszone przez badaczy, którzy nie znali przydziału leczenia na formularzu raportu konkretnego przypadku.</p>	Im niższa częstość występowania, tym skuteczniejsze leczenie.	
	VOYAGER PAD	<p>W ramach oceny skuteczności analizowano liczbę całkowitych (tj. pierwszych i kolejnych) tętniczych i żylnych zdarzeń zakrzepowych, do których zalicza się ALI, poważną amputację o etiologii naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i objawową ŻChZZ. Niezależny Centralny Komitet ds. Zdarzeń, nieznający przydziału leczenia, orzekł wszystkie zgony i potencjalne niedokrwienne zdarzenia sercowe, mózgowo-naczyniowe i naczyniowe kończyn, w tym pierwsze i wszystkie kolejne zdarzenia zakrzepowe, z wyjątkiem objawowej ŻChZZ. ŻChZZ była wstępnie</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		określonym, prospektywnie ustalonym drugorzędym punktem końcowym, który został zgłoszony w formularzu przypadku przez badaczy nieznających przydziału leczenia.		
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Rejestr XATOA	Pierwszorzędowym punktem końcowym były poważne sercowe zdarzenia niepożądane (MACE), obejmujące zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego (MI) lub udar. Wszystkie zdarzenia były centralnie rozstrzygane przez niezależną, zewnętrzną komisję orzekającą.	Im niższa częstość występowania, tym skuteczniejsze leczenie	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Należy jednak uznać ten punkt końcowy za istotny klinicznie w rozpatrywanej populacji chorych.
Drugorzędowe punkty końcowe		Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały poszczególne komponenty MACE, główne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn, które obejmują połączenie ostrego, ciężkiego lub przewlekłego niedokrwienia kończyny wymagającego interwencji i poważnej amputacji powyżej przedniej części stopy. Wszystkie zdarzenia były centralnie rozstrzygane przez niezależną, zewnętrzną komisję orzekającą.		
Skuteczność – punkty końcowe sercowo-naczyniowe				
Niewydolność serca (HF)	COMPASS	<p>HF jest samodzielnym <u>trzeciorderowym punktem końcowym</u>. HF jest definiowany jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej jedna oznaka HF (obrzęk zależny, podwyższenie ciśnienia w żyłach szyjnych, rzęzenie) lub jeden objaw HF (skrócenie oddechu, duszność (<i>ortopnoe</i>), napadowa duszność nocna) oraz: pozytywne rozpoznanie na podstawie badania (BNP >500 pg/ml, NT-pro BNP >2000 pg/ml, prześwietlenie klatki piersiowej wykazujące przekrwienie płuc, obrzęk lub wysięk w jamie opłucnej lub potrzeba stosowania leku moczopędnego, azotanu lub środka inotropowego w leczeniu HF. 	Im niższa częstość występowania, tym skuteczniejsze leczenie	Według ekspertów MCID dla bezpiecznego leczenia ostrego udaru niedokrwiennego mózgu wynosi od 1,1% do 1,5% pod względem odsetka chorych osiągających niezależność funkcjonalną po 3 miesiącach od udaru [Cranston 2017]. Wśród ekspertów mediana MCID dla istotnej reperfuzji wynosiła 3,1-5% (zakres międzykwartylowy od 1,1-3% do 5,1-10%) [Lin 2020]. W badaniu, którego celem była wtórna analiza wieloośrodkowych randomizowanych badań, w którym głównym punktem końcowym była śmiertelność, MCID zdefiniowano z perspektywy klinicysty jako najmniejszy efekt leczenia wymagany do
Pierwszorzędowy punkt końcowy neurologiczny	COMMANDER HF	W analizie <i>post hoc</i> czas do pierwszego udaru mózgu lub TIA, zdefiniowano jako nowy, nagły, ogniskowy		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>deficyt neurologiczny wynikający z domniemanej przyczyny mózgowo-naczyniowej bez innej identyfikowalnej przyczyny po randomizacji do badania. Jeśli deficyty neurologiczne trwały dłużej niż 24 godziny, spełniono definicję udaru; jeśli trwały krócej niż 24 godziny, rozpoznano TIA. Udary były dalej kategoryzowane na podstawie dostępnych danych jako niedokrwienne, krwotoczne, podpajęczynówkowe lub niepewne. Zmodyfikowana Skala Rankina (mRS), to zweryfikowany wskaźnik do określania niepełnosprawności związanej z udarem, który kategoryzuje ciężkość udaru w skali od 0 do 6, przy czym wyższe wyniki oznaczają większą niepełnosprawność (mRS0–5), a ostatecznie zgon (mRS6). Dane uzyskano między 6. a 18. tygodniem po pierwszym lub nawracającym udarze lub po zakończeniu badania, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.</p>		<p>zmiany rutynowej praktyki klinicznej dla porównywalnego chorego – <i>a priori</i> jako MCID wybrano 5% bezwzględną różnicę ryzyka i 20% względną różnicę ryzyka śmiertelności [Abrams 2020].</p> <p>Minimalna klinicznie istotna różnica w przypadku objawowej zatorowości płucnej oraz objawowej zakrzepicy żył głębokich nie została zdefiniowana w dostępnej literaturze, jednakże ten punkt końcowy ma kluczowe znaczenie dla oceny wyników leczenia i poprawy zgłaszanej przez chorych. Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie dla pozostałych punktów końcowych, jednakże można założyć że są one istotne klinicznie ze względu na ich związek z jakością życia chorych.</p>
Punkty końcowe zakrzepowo-zatorowe	COMMANDER HF	<p>Złożone punkty końcowe zakrzepowo-zatorowe definiowano na dwa sposoby: (1) zawał serca, udar niedokrwienny, nagły/niezgłoszony zgon, objawowa zatorowość płucna lub objawowa zakrzepica żył głębokich i (2) wszystkie poprzednie zdarzenia z wyjątkiem nagłych/niepotwierdzonych zgonów ponieważ nie wszystkie są spowodowane zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi.</p>		
Udar	COMMANDER HF	<p>Udar definiuje się jako nowy, nagły, ogniskowy deficyt neurologiczny wynikający z przypuszczalnej przyczyny naczyniowo-mózgowej, który nie jest odwracalny w czasie 24 godzin, i który nie jest spowodowany łatwą do zidentyfikowania przyczyną, taką jak uraz, guz lub napad padaczkowy.</p> <p>Jeśli zdarzenie odpowiadające tej definicji trwa krócej niż 24 godziny, zostanie uznane za przemijający napad niedokrwienny.</p> <p>Wszystkie podejrzewane udary (w tym przemijający napad niedokrwienny) będą wymagały weryfikacji</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>źródła. Chorzy, u których rozpoznano udar, muszą spełniać co najmniej dwa z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzenie z autopsji (samo to kryterium wystarczy) • objawy kliniczne udaru, do których zalicza się ogniskowy ubytek neurologiczny, który nie był obecny podczas ostatniej wizyty. Deficyt może obejmować niedowład połowiczny, afazję, apraksję, dysfagię, ślepotę korową lub ataksję; • badanie obrazowe (MRI lub TK głowy i mózgu) w czasie dwóch tygodni od wystąpienia objawów, które wykazało udar z objawami klinicznym; • protokół konsultacji neurologicznej wskazujący na wystąpienie udaru; • podsumowanie wypisu ze szpitala wskazujące na wystąpienie udaru; • badacz wykryje różnicę w stanie neurologicznym chorego, która wskazuje na wystąpienie udaru od czasu poprzedniej wizyty (w przypadku braku badań obrazowych badanie badacza musi zostać potwierdzone konsultacją neurologiczną). <p>Badacze mogą klasyfikować udary na podstawie badań obrazowych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotny zawał niedokrwienny – udar bez ogniskowych zbiorów krwi śródczaszkowej. Wystąpienie krwotocznej konwersji pierwotnego zawału niedokrwiennego zostanie odnotowane tylko wtedy, gdy istnieją ≥ 2 badania obrazowe wykazujące progresję udaru od niedokrwiennego (lub łagodnego) do krwotocznego; • pierwotny udar krwotoczny – udar z ogniskowymi skupiskami krwi śródmózgowej. Rozpoznanie pierwotnego udaru krwotocznego można postawić jedynie na podstawie badań obrazowych. Może obejmować krwotok śródkomorowy. 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> krwotok podpajęczynówkowy – rozpoznanie wymaga udokumentowania badaniami obrazowymi. niepewne – brak dostępnych badań obrazowych i sekcji zwłok. 		
	COMPASS	<p>Udar jest <u>składową pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego</u>. Udar niedokrwienny jest <u>składową drugorzędowych złożonych punktów końcowych</u>. Udar niedokrwienny/niepewnego pochodzenia oraz udar krwotoczny są <u>samodzielnymi trzeciorzędowymi punktami końcowymi</u>.</p> <p>Obecność ostrego ogniskowego ubytku neurologicznego, o pochodzeniu naczyniowym, z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi trwającymi ≥ 24 godziny lub do chwili zgonu.</p> <p>Na podstawie objawów klinicznych oraz obrazowania tomografii komputerowej (TK) lub metodą rezonansu magnetycznego (MRI) udary były klasyfikowane jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> udar niedokrwienny (niewykazujący pierwotnego krwotoku w TK/MRI wykonanym w czasie 3 tyg. od zdarzenia); udar krwotoczny (obecne dowody ostrego krwotoku mózgowego w TK/MRI; nie obejmuje krwotoku wtórnego do zawału mózgu, pourazowego krwotoku śródmózgowego, krwotoku do guza i krwotoku do malformacji naczyniowej); <ul style="list-style-type: none"> pierwotny krwotok śródmózgowy/śródmiaższowy mózgu; krwotok podpajęczynówkowy (nagły ból głowy z objawami lub bez objawów ogniskowych; TK/płyn mózgowo-rdzeniowy wskazujące na krwawienie w przestrzeni podpajęczynówkowej; nieurazowy jest traktowany jako udar krwotoczny); udar niepewnego lub nieznanego pochodzenia (udar niespełniający 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>powyższych kryteriów zawału mózgu lub krwotoku [nie wykonano TK/MRI]; ubytek neurologiczny występował przez ≥ 24 godz.).</p> <p>Udary krwotoczne były traktowane również jako poważne krwawienia. Krwiaki podtwardówkowe i nadtwardówkowe nie były traktowane jako udary, ale jako duże krwawienia.</p> <p>Krwiaki podtwardówkowe i nadtwardówkowe nie były traktowane jako udary, a jako poważne krwotoki.</p>		
	<i>Rejestr XATOA</i>	<p>Nowy, nagły, ogniskowy deficyt neurologiczny wynikający z przypuszczalnej przyczyny naczyniowo-mózgowej, która nie jest odwracalna w czasie 24 godzin i nie jest spowodowana łatwą do zidentyfikowania przyczyną, taką jak guz lub napad padaczkowy</p>		
Udar niedokrwienny	<i>COMMANDER HF</i>	<p>Nowy, nagły, ogniskowy deficyt neurologiczny wynikający z przypuszczalnej przyczyny naczyniowo-mózgowej, który nie jest odwracalny w czasie 24 godzin i nie jest spowodowany przez łatwo identyfikowalną przyczynę, taką jak uraz, guz lub drgawki; brak ogniskowych nagromadzeń krwi wewnątrzczaszkowej.</p>		
	<i>VOYAGER PAD</i>	<p>Na podstawie „Kluczowych elementów danych i definicji ACC/AHA z 2014 r. dotyczących zdarzeń punktów końcowych dotyczących układu sercowo-naczyniowego w badaniach klinicznych” udar zdefiniowano jako nowy początek ogniskowego lub globalnego deficytu neurologicznego spowodowanego uszkodzeniem naczyń mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki w wyniku zawału lub krwotoku.</p> <p>Udar można rozpoznać na podstawie utrzymywania się objawów przez ≥ 24 godziny lub na podstawie badania obrazowego, sekcji zwłok lub innych dowodów wskazujących na zawał lub krwotok.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Udar niedokrwienny mózgu (składowa pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności) rozpoznawano na podstawie odpowiedniego wywiadu klinicznego; dostępne obrazowanie mózgu może wykazać uszkodzenie zawałowe, obrzęk, przesunięcie linii środkowej lub zatarcie komór, zgodnie z czasem i lokalizacją objawów.</p> <p>Konwersję krwotoczną zawału niedokrwiennego rozpoznano na podstawie odpowiedniego obrazowania, które wykazało zawał niedokrwienny z miejscowym zlewającym się krwawieniem do tkanki martwiczej; ten typ udaru został sklasyfikowany jako niedokrwienny. Deficyty neurologiczne, które ustąpiły po zastosowaniu leczenia trombolitycznego (udar przerwany), uznano za udar niedokrwienny</p>		
Zawał mięśnia sercowego (MI)	COMMANDER HF	<p><u>Chorzy, którzy nie przeszli PCI/CABG muszą spełnić przynajmniej 2 z następujących kryteriów, aby postawić rozpoznanie MI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • podwyższone biomarkery sercowe (troponina I/T albo CKMB) powyżej górnej granicy normy ustalonej w szpitalu/lokalnym laboratorium; • pojawienie się nowych patologicznych załamków Q w co najmniej 2 sąsiadujących odprowadzeniach w EKG; • nowe znaczące zmiany ST w postaci uniesienia ST w punkcie J w 2 sąsiednich odprowadzeniach lub poziomego obniżenia ST w 2 sąsiednich odprowadzeniach; <ul style="list-style-type: none"> • nowy blok lewej odnogi pęczka Hisa; • potwierdzenie z autopsji (może wystarczyć do określenia MI); • protokół konsultacji kardiologicznych lub wypis ze szpitala jasno stwierdzający, że wystąpił MI (jeśli w raportach wspomniano o nieprawidłowych wynikach badań laboratoryjnych dotyczących 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>biomarkerów sercowych, będzie to liczone jako dwa kryteria).</p>		
		<p><u>Chorzy, którzy przeszli PCI muszą spełnić przynajmniej 2 z następujących kryteriów, aby postawić rozpoznanie MI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • podwyższone biomarkery sercowe (troponina I/T lub CKMB) >5x powyżej górnej granicy ustalonej w szpitalu/lokalnym laboratorium dla próbek pobranych w czasie 48 godzin od zabiegu (jeśli wartości wyjściowe były prawidłowe), plus albo przedłużone niedokrwienie (ból w klatce piersiowej >20 minut), niedokrwienne zmiany ST lub nowe patologiczne załamki Q, lub angiograficzne dowody na powikłanie ograniczające przepływ, lub obrazowe dowody nowej utraty żywotności mięśnia sercowego lub nowej regionalnej nieprawidłowości ściany mięśnia sercowego; • pojawienie się nowych patologicznych załamek Q w co najmniej 2 sąsiadujących odprowadzeniach w EKG; <p>protokół konsultacji kardiologicznych lub wypis ze szpitala wyraźnie stwierdzający, że wystąpił MI (jeśli w raportach wspomniano o nieprawidłowych wynikach badań laboratoryjnych dotyczących biomarkerów sercowe, będzie to liczone jako dwa kryteria).</p> <p><u>Chorzy, którzy przeszli CABG muszą spełnić przynajmniej 1 z następujących kryteriów, aby postawić rozpoznanie MI:</u></p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • podwyższone biomarkery sercowe (troponina I/T lub CKMB) >10x powyżej górnej granicy ustalonej w szpitalu/lokalnym laboratorium dla próbek pobranych w czasie 48 godzin od zabiegu (jeśli wartości wyjściowe były prawidłowe) z pojawieniem się nowych patologicznych załamek Q lub nowym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa w EKG lub udokumentowanym angiograficznie nowym przeszczepieniem lub nową natywną okluzją tętnicy wieńcowej lub obrazowymi dowodami nowej utraty żywotności mięśnia sercowego lub nowej regionalnej nieprawidłowości w ścianie mięśnia sercowego; • protokół konsultacji kardiologicznej lub wypis ze szpitala wyraźnie stwierdzający, że wystąpił MI (jeśli w raportach wspomniano o nieprawidłowych wynikach badań laboratoryjnych dotyczących biomarkerów sercowych, będzie to liczone jako dwa kryteria). <p>Krwiaki podtwardówkowe i nadtwardówkowe nie będą uznawane za udary, ponieważ zwykle mają charakter urazowy. Były oceniane jako epizody krwawienia.</p>		
	COMPASS	<p>MI jest <u>składową pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, drugorzędowych punktów końcowych oraz samodzielnym trzeciorzędowym punktem końcowym.</u> Definicja zawału mięśnia sercowego (MI) opiera się głównie na Trzeciej Definicji MI (JACC 2012)</p> <p>Zawał mięśnia sercowego (MI) obejmuje: MI niezwiązany z zabiegiem, związany z zabiegiem PCI, związany z zabiegiem CABG/przecewnikową zastawką aortalną/klipsem mitralnym, związany z innymi zabiegami kardiologicznymi, związany z zabiegami innymi niż kardiologiczne oraz prawdopodobny MI.</p> <p><u>MI niezwiązany z zabiegiem:</u></p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • objawy niedokrwienia serca (np. ból, ucisk lub duszność) w spoczynku, lub przyspieszone objawy niedokrwienia, z których każdy trwa ≥ 20 minut i według oceny badacza jest wtórny do niedokrwienia; • <u>lub</u> zmiany w EKG lub obrazowaniu zgodne z MI, tj.: <ul style="list-style-type: none"> ○ nowe zmiany w EKG wskazujące na zawał pełnościenny (załamek Q w odprowadzeniach V2 i V3 $\geq 0,02$ s lub zespół QS w odprowadzeniach V2 i V3; załamek Q $\geq 0,03$ s i głębokość $\geq 0,1$ mV lub zespół QS w odprowadzeniach I, II, aVL, aVF lub V4-V6 w dowolnych 2 odprowadzeniach sąsiadującej grupy odprowadzeń [boczne – I i aVL; przedsercowe – V1-V6; dolno-tylne – II, III, aVF] lub załamek R $\geq 0,04$ s w V1 i V2 oraz R/S ≥ 1 ze zgodnym dodatnim załamkiem T) przy braku zaburzeń przewodzenia; ○ nowe istotne zmiany odcinka ST – załamka T w ≥ 2 sąsiadujących odprowadzeniach: uniesienie odcinka ST w punkcie J $\geq 0,1$ mV we wszystkich odprowadzeniach innych niż odprowadzenia V2 i V3, gdzie obowiązują następujące punkty odcięcia: $\geq 0,2$ mV u mężczyzn w wieku ≥ 40 lat; 0,25 mV u mężczyzn w wieku < 40 lat lub $\geq 0,15$ mV u kobiet. Obniżenie odcinka ST poziome lub opadające $\geq 0,05$ mV; lub odwrócenie załamka T $\geq 0,1$ mV z wyraźnym załamkiem R lub stosunkiem R/S ≥ 1; ○ rozwój nowego bloku lewej odnogi pęczka Hisa; ○ badania obrazowe potwierdzające nową utratę żywotności mięśnia sercowego lub nowe regionalne zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego; ○ identyfikacja skrzepliny wewnątrzwieńcowej za pomocą angiografii; 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • <u>oraz</u> wzrost i/lub spadek wartości biomarkerów sercowych (troponiny [preferowana], kinazy kreatynowej-izoenzymu sercowego [CKMB], aminotransferazy asparaginianowej [AST], dehydrogenazy mleczanowej [LDH] lub mioglobiny) z co najmniej jednym wynikiem ze wzrostem o 99. percentylów powyżej górnej granicy referencyjnej w lokalnym laboratorium³⁶. <u>MI związany z zabiegiem PCI:</u> <ul style="list-style-type: none"> • objawy MI wymienione powyżej • <u>lub</u> zmiany w EKG lub obrazowaniu zgodne z zawałem mięśnia sercowego jak powyżej lub wyniki badań angiograficznych wskazujące na powikłanie po zabiegu; • <u>oraz</u> stężenie troponiny (mierzone w czasie 48 godzin po zabiegu), które jest (1) 5 x 99 percentyla powyżej górnej granicy referencyjnej u chorych z prawidłowymi wartościami wyjściowymi (mniej niż 99. percentyla górnej granicy referencyjnej) lub (2) wzrost >20% w stosunku wartości wyjściowych, jeśli wartości wyjściowe są podwyższone i stabilne lub opadające. <u>MI związany z CABG, przezcewnikową zastawką aortalną lub z klipsem mitralnym:</u> • EKG lub zmiany w obrazowaniu zgodne z zawałem serca lub udokumentowany angiograficznie nowy przeszczep lub nowa natywna okluzja tętnicy wieńcowej; 		

³⁶ stężenie troponiny sercowej może być podwyższone w kilku stanach innych niż MI, np. w niewydolności serca, tachy/bradyarytmii, rozwarstwieniu aorty, zatorowości płucnej, ciężkiej niewydolności oddechowej, posocznicy, niewydolności nerek, udarze, krwotoku podpajęczynówkowy, ciężkiej niedokrwistości, zapaleniu mięśnia sercowego czy przy intensywnym wysiłku fizycznym

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> oraz zwiększone wartości biomarkerów sercowych (większe niż 10 x 99. percentyla górnej granicy referencyjnej) w czasie pierwszych 48 godzin po CABG u chorych z prawidłowymi wyjściowymi wartościami troponiny. <p><u>MI związany z innymi zabiegami kardiologicznymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jak w przypadku MI niezwiązanego z zabiegiem. <p><u>MI związany z zabiegami niekardiologicznymi (w czasie 48 godzin od zabiegu):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jak w przypadku MI niezwiązanego z zabiegiem. <p><u>Prawdopodobny MI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W rzadkich przypadkach ośrodek może nie uzyskać wartości biomarkerów sercowych do rozpoznania zawału mięśnia sercowego. Rozpoznanie prawdopodobnego zawału serca można postawić, jeśli spełnione są następujące kryteria: hospitalizacja z powodu ostrych objawów niedokrwiennych serca lub niedokrwiennego EKG lub zmian w badaniach obrazowych zgodnych z zawałem serca i opisu wskazującego na trombolizę lub rewaskularyzację wieńcową w czasie 12 godzin. 		
	<p>VOYAGER PAD</p>	<p>Definicja ostrego MI opiera się na dowodach martwicy mięśnia sercowego w warunkach klinicznych odpowiadających ostremu niedokrwieniu mięśnia sercowego, zgodnie z konwencjami raportowania zaproponowanymi w „Trzeciej uniwersalnej definicji zawału serca”. Wyodrębniono 5 typów definicji zawału mięśnia sercowego. Oceniono także dowody potwierdzające utajony lub patologiczny MI po randomizacji; W przypadku braku objawów i/lub dowodów związanych z biomarkerami wzięto pod uwagę jedno z poniższych:</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<ul style="list-style-type: none"> • rozwój nowych patologicznych załamków Q w EKG; • obrazowe dowody nowej utraty żywego mięśnia sercowego lub nowych regionalnych zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego; • patologiczne zmiany w ostrym MI, które w inny sposób nie odpowiadają powyższym definicjom. 		
		Rejestr XATO A	MI zdefiniowane na podstawie objawów klinicznych, wyników EKG i biomarkerów oraz pozytywnej koronarografii potwierdzającej MI lub potwierdzone w sekcji zwłok.		
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)	Ogółem	COMPASS	<p>ŻChZZ była samodzielnym <u>trzeciorzędowym punktem końcowym</u>.</p> <p>Zakrzepica żył głębokich (DVT) kończyn dolnych lub górnych, albo zatorowość płucna, zdiagnozowana na podstawie obiektywnych badań.</p> <p><u>DVT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stały ubytek wypełnienia w ≥ 2 widokach we flebografii kontrastowej w ≥ 1 segmentach żylnych; • nowy lub wcześniej nieudokumentowany brak podatności na ucisk ≥ 1 segmentu żylnego w uciskowym badaniu USG; • wyraźnie widoczny ubytek wypełnienia światła w kontrastowej TK. <p><u>Zatorowość płucna (PE):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wada wypełnienia światła w angiografii płucnej; • nagłe odcięcie kontrastu dla jednego lub większej liczby naczyń o średnicy $> 2,5$ mm na angiogramie płuc; • skan wentylacji/perfuzji (VQ) o wysokim prawdopodobieństwie (≥ 1 segmentowych defektów perfuzji z odpowiadającą im normalną wentylacją); 		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowy wynik badania VQ bez wysokiego poziomu oraz kryteria rozpoznania DVT; <p>jednoznaczny, śród tętniczy, nienasilający się ubytek wypełnienia w centralnym układzie naczyniowym płuc (pień płucny, główne tętnice płucne, pień przedni, prawa i lewa tętnica międzypłatowa oraz płatowa) w spiralnej TK.</p>		
	Objawowa zatorowość płucna (PE)	COMMANDER HF	<p>Objawowa zatorowość płucna (PE) była <u>samodzielnym eksploracyjnym punktem końcowym</u>.</p> <p>Występujące objawy PE, takie jak nagłe pojawienie się duszności, ból w klatce piersiowej lub omdlenia i spełnione jest 1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzenie z autopsji (samo to kryterium wystarczy); skan płuc VQ z wysokim prawdopodobieństwem; skan płuc VQ ze średnim prawdopodobieństwem z dodatnim wynikiem testu D-dimerów; dodatni wynik spiralnej TK klatki piersiowej; <ul style="list-style-type: none"> dodatni arteriogram płucny. 		
	Objawowa zakrzepica żył głębokich (DVT)	COMMANDER HF	<p>Objawowa zakrzepica żył głębokich (DVT) była <u>samodzielnym eksploracyjnym punktem końcowym</u>.</p> <p>Wymagane było spełnienie następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ból, obrzęk lub inne objawy DVT w kończynie; dodatnie USG uciskowe lub dodatni flebogram. 		
MACE	VOYAGER PAD	Definiowano jako MI, udar niedokrwienny lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.	Im mniejsza częstość występowania, tym większa skuteczność stosowanej terapii	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Należy jednak uznać ten punkt końcowy za istotny klinicznie w rozpatrywanej populacji chorych.	
Skuteczność – punkty końcowe związane z kończynami					

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Poważne niepożądane zdarzenia związane z kończynami (MALE)	COMPASS	MALE były definiowane jako ostre niedokrwienie kończyn lub przewlekłe niedokrwienie kończyn.		
	VOYAGER PAD	Definiowano jako ALI lub poważna amputacja z przyczyn naczyniowych.		
	Rejestr XATOA	Niedokrwienie kończyn ostre lub o ciężkim stopniu nasilenia, przewlekłe niedokrwienie kończyn lub amputacja powyżej przedniej części stopy z przyczyn naczyniowych		
Ostre niedokrwienie kończyn (ALI)	COMPASS	Orzeczone ALI było <u>składową drugorzędowych złożonych punktów końcowych</u> . Niedokrwienie zagrażające kończynie, potwierdzone badaniem hemodynamicznym lub obrazowaniem kończyny i prowadzące do ostrej interwencji naczyniowej (farmakologicznej [heparyna, tromboliza], operacji/rekonstrukcji tętnic obwodowych, angioplastyki/stentu obwodowego lub amputacji) w czasie 30 dni od wystąpienia objawów. W przypadku braku potwierdzenia hemodynamiką lub obrazowaniem kończyny, brak tętna w stopach jest akceptowalnym kryterium hemodynamicznym ostrego niedokrwienia kończyny. Jeżeli zdarzenie nie spełnia definicji ALI, można je sklasyfikować jako przewlekłe niedokrwienie kończyn, interwencję w naczyniach obwodowych lub inną hospitalizację związaną z naczyniami obwodowych.	Im mniejsza częstość występowania, tym większa skuteczność stosowanej terapii	Nie odnaleziono wartości MCID dla ostrego niedokrwienia kończyn, jednakże można uznać, że jest to istotny klinicznie punkt końcowy ponieważ jest związany ze złym rokowaniem w kontekście przeżycia chorych [Obara 2018]. Również w przypadku amputacji kończyn należy uznać ten punkt za istotny klinicznie m.in. ze względu na jego związek ze zmniejszoną jakością życia chorych.
	VOYAGER PAD	ALI definiuje się jako występowanie w wywiadzie nagłego, znacznego pogorszenia perfuzji kończyn wymagającego hospitalizacji i (1) nowego deficytu tętna z towarzyszącym bólem spoczynkowym, błądnością, parestezjami lub porażeniem oraz potwierdzeniem niedrożności tętnic w badaniu obrazowym, hemodynamicznie kończyn, wynikach śródoperacyjnych lub ocenie patologicznej LUB (1) konieczności przeprowadzenia trombolizy, trombektomii lub pilnej rewaskularyzacji.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Rejestr XATOA	Niedokrwienie zagrażające kończynie, potwierdzone badaniem hemodynamicznym lub obrazowaniem kończyny i prowadzące do ostrej interwencji naczyniowej (tj. farmakologicznej [heparyna, tromboliza], operacji/rekonstrukcji tętnic obwodowych, angioplastyki/stentu obwodowego lub amputacji) w czasie 30 dni od wystąpienia objawów.		
Przewlekłe niedokrwienie kończyn	COMPASS	Utrzymujący się ból kończyny, stopy lub palca związany z niedokrwieniem, prowadzący do hospitalizacji i interwencji, który nie spełnia definicji ostrego niedokrwienia kończyny, ani nie odpowiada klasyfikacji Fontaine'a 3 lub 4 (na początku badania) z przeprowadzoną interwencją obwodową w czasie badania		
Poważna amputacja o etiologii naczyniowej	VOYAGER PAD	Operacyjnie zdefiniowana amputacja powyżej kostki (lub proksymalnie do nadgarstka w kończynie górnej), która jest: <ul style="list-style-type: none"> nieurazowa i związana z etiologią naczyniową, która obejmuje pogorszenie ukrwienia kończyny, ale wyklucza posocznicę stopy jako główne wskazanie do amputacji. 		
Skuteczność – zgony				
Zgon bez świadków	COMMANDER HF	Nagły zgon: nagły zapaść i zgon, który następuje w czasie, gdy nie przeprowadzono żadnych innych ocen.	Im niższa częstość występowania zgonów, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zgony są rutynowo oceniane jako punkty końcowe dot. skuteczności lub bezpieczeństwa w badaniach klinicznych. Klasyfikacja zgonów z przyczyn CV lub z przyczyn innych niż CV ma na celu uchwycenie pierwotnej przyczyny zgonu. Zdefiniowaną pierwotną przyczyną jest podstawowa choroba lub uraz, który
Zgon nagły/niepotwierdzony		Zgon bez świadków: osoba została odkryta martwa po tym, jak ostatnio widziano ją w stanie stabilnym (nie obejmuje zgon z powodu przewlekłej, pogarszającej się choroby innej niż sercowo-naczyniowa, takiej jak rak)		
Zgony z dowolnej przyczyny		Zgon z dowolnej przyczyny był składową <u>pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego</u> oraz <u>drugorzędowego złożonego punktu końcowego</u> .		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Zgony powinny być udokumentowane za pomocą: podsumowania wypisu ze szpitala, aktu zgonu, protokołu z sekcji zwłok, pisemnej komunikacji z lekarzem prowadzącym.</p> <p>Do analizy włączane były zgony niezależnie od przyczyny (związane z układem sercowo-naczyniowym lub inne niż związane z układem sercowo-naczyniowym bądź o nieznannej przyczynie).</p>		zapoczątkował ciąg zdarzeń prowadzących do zgonu [Hicks 2018].
Zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	COMMANDER HF	<p>Zgony powinny być udokumentowane za pomocą: podsumowania wypisu ze szpitala, aktu zgonu, protokołu z sekcji zwłok, pisemnej komunikacji z lekarzem prowadzącym.</p> <p>Każdy zgon wyraźnie niezwiązany z przyczyną CV (np. w związku z infekcją, urazem lub nowotworem).</p> <p>Jeżeli nie są dostępne żadne informacje dotyczące przyczyny zgonu (inne niż ustna wiadomość od krewnego, znajomego lub przedstawiciela), przyczyna zgonu zostanie sklasyfikowana jako nieznana. Badacz powinien jednak postarać się uzyskać informację o przyczynie zgonu i odnotować to w dokumentach źródłowych.</p>		
	COMPASS	<p>Orzeczone zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (CV) był <u>samodzielnym trzeciorzędowym punktem końcowym</u>.</p> <p>Każdy zgon, w przypadku którego istnieją jednoznaczne dowody na pierwotną przyczynę inną niż CV.</p> <p>Kategorie zgonów z przyczyn innych niż CV obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony nowotworowe; • zgony niezwiązane z układem CV, które nie są spowodowane nowotworem złośliwym lub krwawieniem (np. zgony związane z niewydolnością oddechową, przewodem pokarmowym [niekrwotoczne], uszkodzeniem 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>wątroby, infekcją/sepsą, niewydolnością nerek, wypadkiem/urazem, samobójstwem);</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony związane z krwawieniami innymi niż udar krwotoczny (udar krwotoczny prowadzący do zgonu był traktowany jako zgon z przyczyn CV, ale również jako krwawienie ze zgonem). 		
<p>Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych</p>	<p>COMMANDER HF</p>	<p>Zgon z przyczyn CV był <u>składową drugorzędowego złożonego punktu końcowego</u> oraz <u>samodzielnym drugorzędowym punktem końcowym</u>.</p> <p>Zgony powinny być udokumentowane za pomocą: podsumowania wypisu ze szpitala, aktu zgonu, protokołu z sekcji zwłok, pisemnej komunikacji z lekarzem prowadzącym.</p> <p>Każdy zgon, który nie jest wyraźnie niezwiązany z przyczynami CV, będzie uważany za zgon z przyczyn CV. Zgon z przyczyn CV obejmuje np. zgony z powodu samoistnego krwawienia, zawału MI, udaru mózgu, zaostrzenia HF i arytmii. Do zgonów z przyczyn CV zalicza się zgony spowodowane zabiegami CV i nagły zgon.</p> <p>Nagły zgon obejmuje każdy zgon, w przypadku którego następuje nagła zapaść i zgon, w czasie którego nie przeprowadza się żadnej innej oceny na podstawie monitorowania EKG, obrazowania ani innych badań laboratoryjnych.</p> <p>Zgon bez świadków to zgon, w którym osoba zostaje znaleziona martwa po tym, jak ostatnio widziano ją w stabilnym stanie. Zgon bez świadków nie obejmuje zgonu spowodowanego przewlekłą, postępującą chorobą niezwiązaną z układem CV, np. nowotworem.</p> <p>Uraz powodujący zgon związany z krwawieniem nie będzie uznawany za zgon z przyczyn CV.</p>		
	<p>COMPASS</p>	<p>Orzeczone zgony z przyczyn CV był <u>składową pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego</u> oraz <u>drugorzędowych złożonych punktów końcowych</u></p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>oraz <u>samodzielnym trzeciorzędowym punktem końcowym</u>.</p> <p>Zgon, dla którego nie została zidentyfikowana konkretna przyczyna inna niż CV (np. nowotwór). Zakłada się, że niepewne przyczyny zgonów mają podłoże CV, chyba że udowodniono inaczej.</p> <p>Zgony z przyczyn CV były klasyfikowane w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon CV w czasie 30 dni od ostrego MI (związany z jakimkolwiek mechanizmem CV, np. arytmia, nagłym zgonem, HF, zatorem płucnym, PAD); • zgon CV w czasie 30 dni od udaru (związany z jakimkolwiek mechanizmem CV, np. arytmia, nagłym zgonem, HF, zatorem płucnym, PAD) <ul style="list-style-type: none"> • zgon CV w czasie 14 dni od nowego lub zaostrzającego się HF; • zgon CV w czasie 3 dni od procedury CV; • nagły zgon sercowy, w tym: zaobserwowany zgon bez nowych/nasilających się objawów, zaobserwowany zgon przypisany arytmii, zgon po nieudanej resuscytacji spowodowanej zatrzymaniem krążenia, zgon po skutecznej resuscytacji w wyniku zatrzymania krążenia i bez ustalenia etiologii, zgon bez świadków chorego stabilnego klinicznie ≤ 24 godzin wcześniej, gdzie nie ma dowodów na przyczynę zgonu inną niż CV; <ul style="list-style-type: none"> • zgon z innych przyczyn CV; • zgon z nieznannej przyczyny. <p>Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca obejmuje zgony z powodu ostrego MI, nagłego zgonu sercowego lub zgonu z powodu zabiegu CV.</p>		
	VOYAGER PAD	Zgony spowodowane nagłym zatrzymaniem krążenia, ostrym MI, udarem niedokrwiennym, niewydolnością serca, wstrząsem kardiogenym, bezpośrednimi		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>powikłaniami zabiegu CV i innymi przyczynami CV (w tym zatorowością płucną, innymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi i chorobą tętnic obwodowych). Zgon spowodowany krwawieniem sklasyfikowano jako zgon inny niż CV, chyba że krwawienie było następstwem MI lub udaru niedokrwiennego. Zakładano, że zgony mają charakter CV, jeśli dostępna była wystarczająca historia chorego, aby wyciągnąć taki wniosek, a przyczyna inna niż CV nie była oczywista. Jeżeli po zebraniu dokumentacji źródłowej Niezależny komitet ds. orzekania klinicznego (ICAC) nie posiadał wystarczających informacji, aby określić zgon z przyczyn CV lub niezwiązanych z chorobami układu krążenia, zgon został sklasyfikowany jako „nieokreślona przyczyna zgonu”. Jeśli zgon był przypisywany przyczynom CV i innym niż CV, zdarzenie uznawano za zgon z przyczyn CV.</p> <p>ICAC dokonała dodatkowych ustaleń w odniesieniu do wszystkich zgonów z przyczyn CV.</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca (CHD); zgon z powodu nagłego zatrzymania krążenia, zawału serca oraz podzbiór zgonów z innych przyczyn CV, które są wtórne do zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych występujący w czasie 30 dni po ostrym MI, związany z bezpośrednimi konsekwencjami MI, takimi jak postępująca niewydolność serca lub oporna arytmia, będzie uznawany za zgon z powodu choroby wieńcowej; • zgon niezwiązany z CHD - zgon, którego nie można przypisać powyższym czynnikom CHD. 		
	Rejestr XATOA	Zgon, dla którego nie ustalono jednoznacznej przyczyny innej niż przyczyna CV		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność – hospitalizacja				
Hospitalizacja z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	COMPASS	Hospitalizacja z przyczyn innych niż CV była samodzielnym <u>trzeciorzędowym punktem końcowym</u> . Przyjęcie do szpitala lub przebywanie na oddziale ratunkowym z dowolnego powodu innego niż CV z wypisem ze szpitala w następnym dniu kalendarzowym lub później.	Im niższa częstość występowania hospitalizacji, tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, jednakże punkty końcowe związane z hospitalizacjami są niezbędnym wskaźnikiem do oceny wyników leczenia i zrozumienia postrzegania zmian zdrowotnych przez chorych. Dlatego też uznano hospitalizacje za istotny klinicznie punkt końcowy.
Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	COMPASS	Hospitalizacja z przyczyn CV była samodzielnym <u>trzeciorzędowym punktem końcowym</u> . Przyjęcie do szpitala lub przebywanie na oddziale ratunkowym z wypisem ze szpitala w następnym dniu kalendarzowym lub później. Obejmuje ocenę lub postępowanie w ramach pierwotnego rozpoznania CV.		
Ponowna hospitalizacja związana z zaostrzeniem HF	COMMANDER HF	Hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF była <u>składową drugorzędowych złożonych punktów końcowych</u> oraz samodzielnym <u>drugorzędowym punktem końcowym</u> . Hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF wymaga, aby chorzy byli hospitalizowani dłużej niż 24 godziny i spełniali co najmniej 3 z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • objawy duszności lub zmęczenia; • obiektywne oznaki przekrwienia, takie jak zaostrzający się obrzęk, wodobrzusze lub rzężenia; • leczenie dożylnymi diuretykami lub środkami inotropowymi; • dostosowanie przedszpitalnego leczenia HF • podsumowanie wypisu, w którym jako główny powód przyjęcia wymieniono zaostrzenie HF. Główną przyczyną hospitalizacji nie może być zdarzenie inne niż CV (np. infekcja, nowotwór, choroba operacja niezwiązana z przyczynami CV).		
Ponowna hospitalizacja związana ze zdarzeniem	COMMANDER HF	Hospitalizacja związana ze zdarzeniem CV innym niż zaostrzenie HF była <u>składową złożonego</u>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
CV innym niż zaostrzenie HF		<p>drugorzędowego punktu końcowego oraz samodzielnym <u>drugorzędowym punktem końcowym</u>. Hospitalizacja z powodu zdarzenia CV wymaga, aby chorzy byli hospitalizowani niż 24 godziny i spełniali następujące kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> podsumowanie wypisu z głównym powodem przyjęcia o charakterze CV (np. krwawienie, arytmia, OZW, MI) innym niż HF, który został uwzględniony podczas ponownej hospitalizacji z powodu HF. <p>Główną przyczyną nie może być zdarzenie inne niż CV (np. infekcja, nowotwór, operacja niezwiązana z przyczynami CV).</p>		
Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgon	Rejestr XATOA	Oceniono punkt końcowy obejmujący hospitalizację z powodu niewydolności serca i zgon z powodu chorób sercowo-naczyniowych.		
Bezpieczeństwo				
Bezpieczeństwo	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2023] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu płytek</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; <ul style="list-style-type: none"> • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); <ul style="list-style-type: none"> • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej 	<p>krwi/ANC³⁷, tym większe</p> <p>bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe</p> <p>bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe</p> <p>bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas</p>	

³⁷ bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. 	spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.	
Główny punkt oceny bezpieczeństwa	COMPASS	Głównym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa było <u>poważne krwawienie</u> zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH), obejmujące śmiertelne krwawienie, krwawienie objawowe do narządu krytycznego, krwawienie do miejsca operacji wymagające ponownej operacji oraz krwawienie, które doprowadziło do hospitalizacji (w tym skierowanie się na oddział intensywnej terapii z wypisem tego samego dnia).	Im mniejsza częstość występowania, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, jednakże ten punkt końcowy można uznać za kluczowy (istotny klinicznie) dla oceny bezpieczeństwa analizowanego leczenia.
	COMMANDER HF	Głównym punktem końcowym dot. bezpieczeństwa były <u>krwawienia</u> wymagające hospitalizacji i klinicznie jawne, poważne krwawienia zgodnie z definicją Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH), tj. związane ze zmniejszeniem poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g na decylitr, transfuzją 2 lub więcej jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub krwi pełnej, w miejscu krytycznym [wewnątrzczaszkowym, wewnątrzrdzeniowym, wewnątrzgałkowym, osierdziowym, dostawowym,	Im mniejsza częstość występowania, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		domięśniowym z zespołem ciasnoty lub zaotrzewnowym] lub ze skutkiem śmiertelnym).		
	VOYAGER PAD	Głównym wynikiem w ramach oceny bezpieczeństwa było <u>poważne krwawienie</u> zdefiniowane zgodnie z klasyfikacją trombolizy w zawale mięśnia sercowego (TIMI).		
Drugorzędowe punkty oceny bezpieczeństwa	VOYAGER PAD	Niewielkie krwawienie TIMI, poważne krwawienie zgodnie z definicją Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH) i poważne krwawienie zgodnie z definicją Akademickiego Konsorcjum Badawczego Krwawień (BARC) - stopień $\geq 3b$, zostały ocenione jako drugorzędne punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa.		
Krwawienia	COMPASS	Krwawienia były punktem końcowym szczególnego zainteresowania związanym z bezpieczeństwem. <u>Poważne krwawienia zgodnie z definicją Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Homeostazy (ISTH):</u> <ul style="list-style-type: none"> • śmiertelne krwawienie*, lub • objawowe krwawienie w krytycznym obszarze lub narządzie, takie jak krwawienie śródstawowe, śródmięśniowe z zespołem ciasnoty przedziału, wewnątrzrdzeniowe, śródczaszkowe, wewnątrzgałkowe, 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>oddechowe, osierdziowe, wątrobowe, trzustkowe, zaotrzewnowe, nadnerczy lub nerek; lub krwawienie do miejsca operacji wymagające ponownej operacji, lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • krwawienie prowadzące do hospitalizacji (w tym zgłoszenie się na oddział intensywnej terapii z wypisem tego samego dnia) – ocena przyczyny hospitalizacji należy do badacza. <p>Krwawienia zgodnie z kryteriami GUSTO (globalne użycie strategii otwierania zablokowanych tętnic wieńcowych):</p> <ul style="list-style-type: none"> • krwawienia o ciężkim stopniu nasilenia lub zagrażające życiu, definiowane są jako: krwawienia śródmózgowe lub leczone lekiem inotropowym; • krwawienia o umiarkowanym stopniu nasilenia definiowane są jako: inne krwawienia wymagające transfuzji krwi. <p><u>Niewielkie krwawienia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • każde krwawienie nieokreślone jako poważne. 		
	<p>COMMANDER HF</p>	<p>Głównym wynikiem bezpieczeństwa było śmiertelne krwawienie lub krwawienie do przestrzeni krytycznej z potencjałem spowodowania trwałego kalectwa, co również było zdarzeniem ocenianym przez ośrodek. Ryzyko zdarzeń opisano za pomocą wskaźników częstości występowania (liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat obserwacji).</p>		
	<p>VOYAGER PAD (publikacja Bonaca 2020)</p>	<p>Według grupy badawczej TIMI definiuje się duże krwawienie jako epizody dużych krwawień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - krwawienie niezwiązane z CABG (dowolne z poniższych): • jakiegokolwiek krwawienie śródczaszkowe (z wyjątkiem mikrokrwotoków <10 mm widocznych jedynie w badaniu MRI metodą gradientowego echa); 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie jawne objawy krwotoku związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny o ≥ 5 g/dl; jeśli wynik hemoglobiny nie jest dostępny, spadek hematokrytu $\geq 15\%^*$; • krwawienie śmiertelne (krwawienie, które bezpośrednio prowadzi do zgonu w czasie 7 dni); - duże krwawienie związane z CABG (dowolne z poniższych): • krwawienie śmiertelne (krwawienie, które bezpośrednio prowadzi do zgonu); • krwawienie śródczaszkowe w okresie okołoperacyjnym; • reoperacja po zamknięciu nacięcia sternotomii w celu zatamowania krwawienia; • transfuzja ≥ 5 jednostek krwi pełnej lub czerwonych krwinek w czasie 48 godzin; • drenaż z drenów klatki piersiowej > 2 l w czasie 24 godzin; <p>* Skorygowano o transfuzję (1 jednostka koncentratu krwinek czerwonych lub 1 jednostka krwi pełnej = 1 g/dl hemoglobiny lub 3% zmiana hematokrytu): $\Delta \text{Hgb} = (\text{Hgb przed transfuzją}) - (\text{Hgb po transfuzji}) + (\# \text{ jednostek przetoczonych})$ $\Delta \text{Hct} = (\text{Hct przed transfuzją}) - (\text{Hct po transfuzji}) + (\# \text{ jednostek przetoczonych} \times 3)$</p>		
	Rejestr XATOA	Pierwszorzędownym punktem końcowym bezpieczeństwa było poważne krwawienie zgodnie z definicją Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH), które obejmuje śmiertelne lub objawowe krwawienie do krytycznego narządu, konieczność transfuzji ≥ 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub pełnej krwi lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl.		
Zdarzenia niepożądane				
Zdarzenia niepożądane	VOYAGER PAD	AE powstałe w trakcie leczenia definiuje się jako jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, które występuje w	Im niższa częstość	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>czasie lub po randomizacji oraz przed upływem 2 dni od ostatniej dawki badanego leku.</p> <p>SAE powstałe w trakcie leczenia definiuje się jako każde ciężkie zdarzenie niepożądane, które występuje w czasie lub po randomizacji oraz przed upływem 2 dni od ostatniej dawki badanego leku.</p>	występowania tym większe bezpieczeństwo terapii.	
Punkty końcowe dot. korzyści klinicznej netto / oceny stosunku korzyści do zagrożeń				
Korzyść kliniczna netto	COMPASS	Złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar, zawał mięśnia sercowego, krwawienie śmiertelne lub objawowe krwawienie do narządu krytycznego.	Im mniejszy wskaźnik występowania, tym większa korzyść ze stosowania terapii	<p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p> <p>Punkty końcowe umożliwiające łączną analizę pozytywnych oraz negatywnych skutków leczenia wykazały użyteczność we wsparciu procesów decyzyjnych. Potencjalnie oferują decydom możliwość uzyskania większej konsekwencji oraz przejrzystości [Towse 2010].</p>
Korzyść kliniczna netto	Rejestr XATOA	Złożony punkt końcowy będący połączeniem MACE (zgon z przyczyn CV, udar, MI) oraz zdarzeń związanych z krwawieniem (krwawienia prowadzące do zgonu i krwawienia do krytycznego narządu).	Im mniejszy wskaźnik występowania, tym większa korzyść ze stosowania terapii	
Ocena stosunku korzyści do zagrożeń	VOYAGER PAD	<p>Następujące kluczowe punkty końcowe zostały zidentyfikowane dla oceny stosunku korzyści do zagrożeń przy użyciu podejścia zgodnego z projektem wytycznych FDA. Korzyści obejmują zdarzenia niedokrwienne, podczas gdy ryzyko obejmuje zdarzenia dotyczące poważnego krwawienia. Zarówno punkty końcowe dotyczące korzyści, jak i ryzyka zostały pogrupowane według tego, czy były śmiertelne/nieodwracalne – rozróżnienie to zostało zastosowane w komunikacji oceny przez FDA. Aby uniknąć podwójnego liczenia zgonów, punkty końcowe inne niż zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelne krwawienie zostały zdefiniowane jako nieprowadzące do zgonu.</p> <p>Korzyści: zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca bez zgonu, nieśmiertelny udar niedokrwienny, duża</p>	Im mniejszy wskaźnik występowania, tym większa korzyść ze stosowania terapii	<p>Zdarzenia zarówno w pierwszorzędownym punkcie dotyczącym skuteczności, jak i głównym punkcie bezpieczeństwa różnią się znacznie pod względem wpływu klinicznego, co uzasadnia potrzebę rozważenia ich indywidualnie w ocenach korzyści do zagrożeń. Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		amputacja z przyczyn naczyniowych, ostre niedokrwienie kończyny (nieśmiertelne); Zagrożenia: śmiertelne krwawienie*, nieprowadzące do zgonu krwawienie wewnątrzczaszkowe*, inne nieprowadzące do zgonu, krwawienie inne niż wewnątrzczaszkowe		

*krwawienie śmiertelne to krwawienie, które badacz uważa za prowadzące do zgonu. Zgony związane z krwawieniem nie są zdarzeniami CV, z wyjątkiem udaru krwotocznego ze zgonem, który jest zgonem z przyczyn CV. Krwiaki podtwardówkowe to zgony inne niż z przyczyn CV;

**CABG obecność lub brak pomostowania tętnic wieńcowych

Źródło: opracowanie własne

12.2. Plan analizy statystycznej w badaniach włączonych

W tabeli poniżej zaprezentowano najważniejsze założenia *Planu analizy statystycznej* w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 46.
Założenia *Planu analizy statystycznej* w badaniach włączonych do analizy

Badanie	Analiza statystyczna
<p><i>COMMANDER HF</i></p>	<p>W protokole określono 984 główne punkty końcowe dotyczące skuteczności w badaniu <i>COMMANDER HF</i>. Na podstawie zaślepionego przeglądu zgromadzonych danych wskazującego niższą częstość zdarzeń i wyższą częstość przerwania leczenia niż pierwotnie szacowano, w listopadzie 2016 r. komitet sterujący wprowadził kilka zmian do planu badania. Wydłużono okres obserwacji i zwiększono docelową liczbę zdarzeń pierwszorzędowych do 1 200. Pierwotny cel włączenia 5 000 chorych nie został zmieniony. Przy oczekiwanym wskaźniku przerwania leczenia wynoszącym 13 na 100 PY, 1 200 zdarzeń dot. głównego punktu końcowego skuteczności było wymagane, aby zapewnić 80% mocy do wykrycia o 20% mniejszego ryzyka wystąpienia głównego punktu końcowego w grupie RYW w porównaniu z grupą placebo, przy dwustronnym współczynniku błędu typu I wynoszącym 0,05.</p> <p>Grupy badawcze analizowano zgodnie z zasadą ITT pod kątem wszystkich wyników skuteczności. <u>Plan analizy hierarchicznej przewidywał, że jeśli dla pierwszorzędowego punktu końcowego w ramach oceny skuteczności nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami badawczymi, drugorzędowe punkty końcowe związane ze skutecznością będą raportowane bez wnioskowania o istotności statystycznej różnicy między grupami.</u> Porównania wyników dotyczących bezpieczeństwa ograniczały się do chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę RYW lub PLC. Zastosowano metodę analizy czasu do zdarzenia (ang. <i>time-to-event</i>), w tym test log-rank (stratyfikowany według regionów geograficznych), modele hazardów Coxa i szacunki Kaplana-Meiera dotyczące skumulowanego ryzyka. Dane dotyczące stanu życiowego chorych oceniano na 5 marca 2018 r. (ogólna data zakończenia leczenia w badaniu) lub dla daty ostatniego znanego kontaktu. W przypadku wszystkich wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa podano szacunkowe współczynniki ryzyka (HR) i 95% przedziały ufności (CI) wraz z częstością zdarzeń na 100 PY. Założenie o proporcjonalnym ryzyku zostało przetestowane i potwierdzone w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego poprzez uwzględnienie składnika interakcji pomiędzy wskaźnikiem leczenia a czasem obserwacji przekształconym o logarytm.</p> <p>Heterogeniczność efektu leczenia w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego dot. skuteczności oceniano poprzez analizę interakcji leczenia w podgrupach w rozszerzonych modelach hazardu Coxa. Wyniki tych analiz należy interpretować ostrożnie, ponieważ nie uwzględniono w nich błędu typu I (ich moc statystyczna jest ograniczona).</p> <p><u>Greenberg 2019</u></p> <p>W analizie <i>post hoc</i> zastosowano metodę analizy czasu do zdarzenia (ang. <i>time-to-event</i>) w celu porównania grup rywaroksabanu i placebo pod kątem złożonego punktu końcowego dotyczącego zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i składowych tego punktu; zastosowano model hazardu Coxa stratyfikowany według 5 regionów geograficznych. Przedstawiono współczynniki ryzyka (HR), 95% przedziały ufności i dwustronne p-wartości z progiem istotności < 0,05. Podobne metody zastosowano w celu porównania 2 grup pod kątem występowania MACE i złożonego punktu innego niż zakrzepowo-zatorowy. Aby ocenić, czy współczynniki ryzyka dla zdefiniowanych składowych złożonych punktów były różne, oszacowano marginalne powiązania z każdą składową przy użyciu wszystkich pierwszych zdarzeń składowych, których doświadczył każdy chory. Porównano</p>

Badanie	Analiza statystyczna
	<p>dopasowanie modelu, który pozwalał na zmienność powiązań, z modelem, który zakładał wspólne powiązanie. Wspólny efekt leczenia został również oszacowany za pomocą modelu Wei-Lin-Weissfeld, rozszerzenia modelu hazardu Coxa, aby uwzględnić korelację wielu zdarzeń u chorego. <u>Ze względu na charakter <i>post hoc</i> tych analiz, wartości p należy interpretować ostrożnie i wykorzystywać przede wszystkim do generowania hipotez, które zostaną przetestowane w przyszłych badaniach.</u></p> <p><u>Mehra 2019</u></p> <p>Wszyscy chorzy włączeni do analizy ITT (zrandomizowani chorzy z podpisaną ważną świadomą zgodą na udział w badaniu) zostali ocenieni w ramach analizy <i>post-hoc</i> dotyczącej występowania udaru lub zdarzeń TIA, pod kątem czasu, typu i stopnia nasilenia. Czas wystąpienia udaru/TIA obliczono, dodając czas od pogorszenia się epizodu niewydolności serca (zdarzenie indeksowe) do randomizacji, do czasu od randomizacji do incydentu udaru/TIA w czasie obserwacji lub do daty zakończenia globalnego badania.</p> <p>Ogólne efekty leczenia określono za pomocą modeli proporcjonalnych hazardów Coxa, uwzględniając czas od indeksowego zdarzenia HF do randomizacji jako współzmienną oraz stratyfikując według regionu geograficznego. Przeprowadzono analizy interakcji, aby ustalić, czy skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu były modyfikowane przez podstawową terapię podwójną lekami przeciwplatekcyjnymi lub wynik CHA₂DS₂-VASc.</p> <p>Wskaźniki występowania pierwszego udaru mózgu lub TIA w obu grupach oszacowano za pomocą analizy Kaplana-Meiera. Wskaźniki występowania każdego podtypu udaru mózgu i TIA opisano według grupy leczenia.</p> <p>Główne punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa oceniano przy użyciu podobnych modeli proporcjonalnych hazardów Coxa bez uwzględniania czasu od wystąpienia zdarzenia HF do randomizacji w okresie leczenia, zdefiniowanego jako okres obserwacji od pierwszej dawki leku badanego do 2 dni po podaniu ostatniej dawki leku badanego.</p> <p>Liczba chorych, których należy poddać leczeniu (NNT), aby zapobiec 1 głównemu punktowi neurologicznemu (pierwszy udar mózgu lub TIA) i liczba chorych, których należy leczyć (NNH), aby spowodować 1 główny punkt bezpieczeństwa (śmiertelne krwawienie lub krwawienie do przestrzeni krytycznej z potencjałem spowodowania trwałej niepełnosprawności) zostały obliczone na podstawie wskaźników bezwzględnej redukcji ryzyka przy użyciu rocznych wskaźników zapadalności. NNT i NNH zostały również obliczone dla podgrup powyżej i poniżej mediany (najbliższa liczba całkowita) określonego wyniku ryzyka CHA₂DS₂-VASc. <u>Dwustronna p-wartość z progiem istotności < 0,05 została uznana za statystycznie istotna, a w analizie <i>post hoc</i> nie dokonano żadnych korekt wielokrotności.</u> Wszystkie obliczenia zostały wykonane przy użyciu wersji SAS 9.4.</p>
COMPASS	<p><u>COMPASS – faza randomizowana</u></p> <p>W ramach randomizowanej fazy badania COMPASS włączono do przeglądu publikację główną (<i>Eikelboom 2017</i>) oraz publikacje dodatkowe (<i>Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Sen 2021, Würtz 2024</i> i <i>Vanassche 2020</i>).</p> <p><u>Publikacja Eikelboom 2017</u></p> <p>W badaniu COMPASS oczekiwana częstość zdarzeń w grupie kontrolnej wynosiła 3,3 na 100 PY. Zaprojektowano je tak, aby było kontynuowane do czasu, gdy co najmniej 2 200 uczestników osiągnie pierwszorzędowy punkt końcowy dot. skuteczności, zapewniając w ten sposób 90% moc testu do wykrycia ryzyka niższego o 20% w każdym z dwóch porównań rywaroksabanu (RYW) z ASA (ASA).</p> <p>Zaplanowano dwie formalne częściowe analizy skuteczności, gdy wystąpi 50% i 75% pierwszorzędowych zdarzeń dotyczących skuteczności. Zastosowano zmodyfikowaną regułę Haybittle-Peto, która wymagała różnicy 4 SD przy pierwszej analizie okresowej, która była spójna przez okres 3 miesięcy, oraz stałej różnicy 3 SD przy drugiej analizie okresowej.</p>

Badanie	Analiza statystyczna
	<p>Wszystkie punkty końcowe u wszystkich losowo przydzielonych do grup chorych, które wystąpiły pomiędzy randomizacją a datą zakończenia badania, zostały uwzględnione w analizie, zgodnie z zasadą ITT. Porównania pomiędzy każdą z grup otrzymujących RYW+ASA i grupą kontrolną otrzymującą PLC+ASA przeprowadzono przy użyciu dwóch oddzielnych testów log-rank, stratyfikowanych w zależności od tego, czy chorzy byli randomizowani do części badania dot. leczenia inhibitorem pompy protonowej (PPI)/odpowiadającym mu PLC. Aby rozwiązać problem mnogości związanej z testowaniem dwóch hipotez głównych i sześciu hipotez drugorzędowych, planowano zastosować procedurę mieszaną w oparciu o test Hochberga w celu kontrolowania współczynnika błędów rodzinnych wynoszącego 5%. Nie przewidywano jednak wcześniejszego zakończenia stosowania leczenia przeciwzakrzepowego związanego ze skutecznością, w związku z czym nie określono z góry strategii formalnego testowania wyników drugorzędowych w analizie śródkresowej.</p> <p>Szacunki Kaplana-Meiera dotyczące skumulowanego ryzyka wykorzystano do oceny czasu do wystąpienia zdarzeń w trzech grupach leczonych przeciwzakrzepowo. Współczynniki ryzyka (HR) i odpowiadające im 95% przedziały ufności (CI) uzyskano ze stratyfikowanych modeli proporcjonalnych zagrożeń Coxa. Założenia modeli Coxa zweryfikowano za pomocą wykresów logarytmu ujemnego funkcji przeżycia względem logarytmu czasu. Wszystkie raportowane wartości P są dwustronne.</p> <p>Heterogeniczność efektu leczenia w odniesieniu do głównego wyniku skuteczności oceniano poprzez ocenę interakcji leczenia w podgrupach w rozszerzonych modelach Coxa. Wyniki tych analiz należy interpretować ostrożnie, ponieważ nie wystąpiły żadne korekty ani błędy typu I, a moc statystyczna była ograniczona.</p> <p><u>Publikacja Anand 2018</u></p> <p><u>Analiza podgrupy chorych na PAD była wstępnie określona, bez konkretnego planu dostosowania do wielokrotnych testów.</u> Nie zastosowano korekty na wielokrotne porównania. Definicje punktów końcowych dot. PAD zostały określone z wyprzedzeniem, a zdarzenia zostały zweryfikowane za pomocą algorytmu i, w razie potrzeby, orzeczenia lekarza eksperta chorób naczyniowych. Wszystkie punkty końcowe, które wystąpiły po randomizacji i przed zaleceniem komisji ds. monitorowania danych i bezpieczeństwa o przerwaniu badania 6 lutego 2017 r., zostały uwzględnione w analizie. Każdy z dwóch schematów dawkowania RYW został porównany z grupą kontrolną stosującą ASA. Porównania wykonano z użyciem stratyfikowanych testów log-rank. Analiza wyników opierała się na szacunkach Kaplana-Meiera dot. skumulowanego ryzyka w czasie. Oszacowano HR, względną redukcję ryzyka i odpowiadające im 95% CI, stratyfikowanych modeli proporcjonalnych hazardów Coxa. Zweryfikowano liniowość i proporcjonalność HR. Przeanalizowano efekty leczenia w podgrupach chorych na PAD, w tym według lokalizacji choroby i kluczowych cech wyjściowych.</p> <p><u>Publikacja Anand 2018a</u></p> <p>Aby przewidzieć rozwój MALE w modelu jednowymiarowym, czynniki początkowe o istotności na poziomie alfa 0,10 zostały przetestowane w modelu wielowymiarowym. Model wielowymiarowy został skonstruowany przy użyciu metody selekcji krokowej z poziomem istotności wejścia 0,10 i poziomem istotności pobytu selekcji 0,10. W ostatecznym modelu wielowymiarowym czynnik uznawano za istotny, jeśli wartość p wynosiła <0,05. Aby opisać rokowanie osób, u których wystąpił indeksowy punkt końcowy MALE w przypadku kolejnych zdarzeń będących przedmiotem zainteresowania (tj. hospitalizacji, MACE, amputacji naczyniowych, zgonu), czas od indeksowego MALE do daty zdarzenia będącego przedmiotem zainteresowania lub zakończenia obserwacji (w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze) został użyty do przybliżenia wskaźnika zapadalności i skumulowanego ryzyka zgodnie z szacunkami Kaplana-Meiera. Wśród uczestników, u których wystąpiło >1 zdarzenie MALE, pierwsze zdarzenie uznawano za zdarzenie indeksowe. Aby oszacować częstość występowania punktów końcowych, które wystąpiły między randomizacją a wystąpieniem MALE lub końcem okresu obserwacji (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej), wykorzystano czas od daty randomizacji do daty zdarzenia będącego przedmiotem zainteresowania. W przypadku uczestników, którzy doświadczyli MALE, uwzględniono tylko te zdarzenia,</p>

Badanie	Analiza statystyczna
	<p>które wystąpiły przed MALE, w przeciwnym razie były one cenzurowane w dniu zdarzenia indeksowego MALE. Uczestnicy bez zdarzenia będącego przedmiotem zainteresowania i którzy nie doświadczyli MALE byli cenzurowani pod koniec okresu obserwacji.</p> <p>Wpływ zdarzenia indeksowego MALE na inne zdarzenia będące przedmiotem zainteresowania (tj. hospitalizacje, MACE, amputacje naczyniowe, zgon) oceniano przy użyciu stratyfikowanych modeli proporcjonalnych hazardów Coxa, przy czym zdarzenie indeksowe MALE modelowano jako współzmienną zależną od czasu. Jeśli interakcja między leczeniem przeciwwązkowym a zdarzeniem indeksowym MALE była istotna na poziomie alfa 0,10, wpływ zdarzenia indeksowego MALE modelowano oddzielnie w zależności od grupy leczenia. Porównanie wpływu leczenia RYW + ASA z ASA na punkty końcowe dotyczące MALE, interwencji naczyń obwodowych i wszystkich punktów końcowych dot. naczyń obwodowych obliczono przy użyciu oddzielnych testów log-rank. Oszacowania Kaplana-Meiera skumulowanego ryzyka wykorzystano do oceny czasu wystąpienia zdarzenia w każdej z analizowanych grup. Współczynniki ryzyka i odpowiadające im 95% przedziały ufności uzyskano ze stratyfikowanych modeli proporcjonalnych hazardów Coxa. Nie dokonano żadnych korekt w testach wielokrotnych.</p> <p><u>Publikacja <i>Branch 2023</i></u></p> <p>Analizy pierwszorzędowe przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT. Porównano początkową charakterystykę demograficzną chorych z 1 zdarzeniem i wieloma zdarzeniami, stosując testy Wilcozona dla 2 próbek dla zmiennych ciągłych i test χ^2 Pearsona dla zmiennych kategoriowych. Zmarłych chorych ocenzurowano w momencie zgonu. Porównania między chorymi z 1 i ≥ 2 zdarzeniami i w dodatkowych podgrupach nie zostały przeprowadzone ze względu na małą moc statystyczną. Ponieważ nie ma konsensusu co do zastosowania konkretnej analizy dla chorych z nawracającymi zdarzeniami, oszacowano HR i odpowiadające im 95% CI przy użyciu modelu Andersena-Gilla wraz z 4 innymi typowymi analizami statystycznymi dla nawracających zdarzeń (tj. modelu proporcjonalnych średnich Lina-Wei, modelu całkowitego czasu Prentice'a-Williamsa-Petersona, modelu marginalnego Wei-Lin-Amato i modelu marginalnego Wei-Lin-Weissfeld). Dwustronna wartość $p < 0,05$ była uważana za istotną. Wszystkie dane były przechowywane i analizowane niezależnie od sponsora. Analizy przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS dla systemu Linux, wersja 9.4.</p> <p><u>Publikacja <i>Connolly 2018</i></u></p> <p>Nie obliczono wcześniej konkretnej liczebności próby dla podgrupy chorych na CAD, ale biorąc pod uwagę, że populacja chorych z CAD miała stanowić około 85–90% populacji objętej badaniem, oczekiwano, że moc statystyczna pozwalająca wykryć względną redukcję ryzyka o 20% będzie większa niż 80%.</p> <p>Analizę przeprowadzono na populacji ITT, zdefiniowanej jako wszyscy zrandomizowani chorzy, niezależnie od tego, czy otrzymywali lub kontynuowali leczenie badanym lekiem. Aby rozwiązać problem mnogości związany z testowaniem dwóch hipotez pierwszorzędowych i sześciu hipotez drugorzędowych, zaplanowano zastosowanie procedury kontroli bramkowania mieszanej opartej na teście Hochberga w celu kontrolowania wskaźnika błędów rodzinnego wynoszącego 5%. Nie przewidywano wcześniejszego zakończenia badania, dlatego nie określono postanowień dotyczących wielokrotnego testowania dla podgrup, takich jak chorzy na CAD. Analiza tych punktów końcowych opierała się na szacunkach Kaplana-Meiera dotyczących skumulowanej częstości występowania. Oszacowano HR i 95% CI na podstawie stratyfikowanych (trzy poziomowe stosowanie inhibitorów pompy protonowej) modeli proporcjonalnych hazardów Coxa. Założenia modeli Coxa zostały zweryfikowane poprzez wizualną ocenę standardowych wykresów logarytmu ujemnego logarytmu estymacji Kaplana-Meiera funkcji przeżycia w stosunku do logarytmu czasu oraz poprzez potwierdzenie, że nie istniała żadna interakcja czas-leczenie, gdy termin interakcji czas-leczenie został uwzględniony w modelu Coxa. Analizy punktów odniesienia pod kątem skuteczności, bezpieczeństwa, korzyści klinicznej netto i całkowitej śmiertelności zostały przeprowadzone dla trzech okresów: od randomizacji do 1 roku, od 1 do 2 lat i od 2 lat do końca badania. Chorzy zagrożeni wystąpieniem punktu końcowego w każdym z punktów odniesienia</p>

Badanie	Analiza statystyczna
	<p>to chorzy, o których wiadomo, że żyją na początku punktów odniesienia, i u których wcześniej nie wystąpiło zdarzenie będące przedmiotem zainteresowania przed punktem odniesienia.</p> <p><u>Publikacja Eikelboom 2019</u></p> <p>Wszystkie zdarzenia, które miały miejsce między randomizacją a datą zakończenia podawania rywaroksabanu i ASA w badaniu (6 lutego 2017 r.), zostały uwzględnione i przeanalizowane zgodnie z zasadą ITT. Surowe częstości występowania obliczono jako liczbę chorych z pierwszym krwawieniem podzieloną przez całkowitą liczbę chorych. Analizy przeżycia oparto na czasie do pierwszego zdarzenia. W każdej kategorii liczono tylko pierwsze krwawienie, ale chorzy mogli mieć więcej niż jedno krwawienie w różnych kategoriach. Efekty RYW + ASA oraz PLC + ASA porównano przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank. Oszacowania Kaplana-Meiera skumulowanej funkcji ryzyka zostały wykorzystane do oceny czasu występowania zdarzeń w grupach leczonych i spójności poszczególnych efektów leczenia w różnych punktach czasowych. Stratyfikowane modele proporcjonalnych hazardów Coxa zostały wykorzystane do uzyskania HR i odpowiadającego mu 95% CI. Założenia modeli Coxa zweryfikowano poprzez wizualną ocenę standardowych wykresów logarytmu ujemnego logarytmu oszacowań Kaplana-Meiera funkcji przeżycia w stosunku do logarytmu czasu.</p> <p>W celu oceny czasu wystąpienia zdarzeń, czas obserwacji chorych podzielono na pierwszy rok po randomizacji, drugi rok po randomizacji i czas po tym okresie. Chorzy zagrożeni wystąpieniem punktu końcowego w każdym z tych okresów czasu to osoby żyjące na początku okresu, które wcześniej nie doświadczyły zdarzenia. Współczynniki ryzyka oszacowano za pomocą modelu Coxa zakładającego częściową proporcjonalność zagrożeń w przedziałach czasowych. Przeprowadzono również analizę w czasie leczenia, cenzurując chorych w momencie trwałego przerwania leczenia w ramach badania, aby dodatkowo ocenić czas wystąpienia zdarzeń.</p> <p>W celu oceny wpływu leczenia na krwawienia, ustalono odsetek chorych, u których wystąpiło krwawienie w każdej grupie, którzy otrzymali czerwone krwinki, płytki krwi, czynniki krzepnięcia (w tym koncentrat kompleksu protrombiny), rekombinowany czynnik VIIa lub terapię antyfibrynolityczną. Za statystycznie istotną uznano wartość $p < 0,05$ w teście dwustronnym.</p> <p><u>Publikacja Eikelboom 2021</u></p> <p>Wszystkie zdarzenia, które wystąpiły między randomizacją a datą zakończenia stosowania leczenia w badaniu, zostały uwzględnione i przeanalizowane zgodnie z zasadą ITT. Surowe częstości występowania obliczono jako liczbę chorych, u których wystąpił punkt końcowy podzieloną przez całkowitą liczbę chorych. Efekty RYW + ASA i PLC + ASA porównano przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank. Oszacowania Kaplana-Meiera skumulowanej funkcji ryzyka zostały wykorzystane do oceny czasu występowania zdarzeń w grupach leczonych i spójności poszczególnych efektów leczenia w różnych punktach czasowych. Modele proporcjonalnych hazardów Coxa zostały wykorzystane do uzyskania HR i odpowiadających im 95% CI. Obserwacja w analizach czasu do zdarzenia została oceniona w momencie wystąpienia zgonu z powodu innych przyczyn, co stanowiło zdarzenie konkurujące. W tych okolicznościach HR dla śmiertelności według przyczyny są HR specyficznymi dla przyczyny. Założenia modeli Coxa zweryfikowano poprzez wizualną ocenę standardowych wykresów logarytmu ujemnego logarytmu oszacowań Kaplana-Meiera funkcji przeżycia w funkcji logarytmu czasu.</p> <p>Wpływ RYW + ASA i PLC + ASA na śmiertelność wg przyczyny i w kluczowych podgrupach ryzyka opisano za pomocą HR i 95% CI. Współczynniki ryzyka dla śmiertelności zależnie od przyczyny naniesiono na wykres w zależności od czasu trwania obserwacji.</p> <p>Wartości p i 95% CI nie zostały skorygowane o wielokrotność, dlatego wnioski wyciągnięte na podstawie tych statystyk mogą nie być powtarzalne.</p> <p><u>Publikacja Gaba 2022</u></p>

Badanie	Analiza statystyczna
	<p>W tej analizie zdarzenia końcowe zgłoszone przez badacza porównano ze zdarzeniami końcowymi orzeczonymi w ramieniu RYW + ASA i PLC + ASA. W tej analizie nie wykluczono żadnych grup chorych. Wszystkie analizy przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT. Porównania jednowymiarowe przeprowadzono przy użyciu testu χ^2 lub dokładnego testu Fishera dla zmiennych kategoriowych, podczas gdy test t zastosowano dla zmiennych ciągłych. Wyniki czasu do zdarzenia oszacowano za pomocą wskaźników Kaplana-Meiera i porównano przy użyciu testu log-rank. Porównania wyników klinicznych między grupami RYW + ASA i PLC + ASA oceniono przy użyciu HR i 95%CI w modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Zgodność oceniono metodą Cohena i raportowano jako prostą statystykę κ z 95%CI. Wszystkie testy były dwustronne, a wartość $p < 0,05$ uznano za statystycznie istotną. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania statystycznego SAS w wersji 9.4 (SAS Institute). Dane analizowano od marca 2013 r. do lutego 2017 r.</p> <p><u>Publikacja <i>Kaplovitch 2021</i></u></p> <p>Wszystkie analizy skuteczności przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT, a wszystkie zdarzenia kliniczne, które wystąpiły między randomizacją a datą zakończenia obserwacji, zostały uwzględnione w analizie. Roczne wskaźniki zdarzeń oszacowano jako liczbę pierwszych zdarzeń na 100 PY obserwacji specyficznej dla punktu końcowego (tj. czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia wyniku lub ostatniej obserwacji bez wyniku), a 30-miesięczne ryzyko wystąpienia zdarzenia według analizy Kaplana-Meiera zgłoszono dla wszystkich głównych punktów końcowych. Tradycyjne stratyfikowane modele proporcjonalnych zagrożeń Coxa zostały wykorzystane do oszacowania tradycyjnych HR i 95% CI. Wykonano dodatkowe oszacowania dot. efektu leczenia HR wraz z 95% przedziałem wiarygodności (ang. <i>shrinkage estimates HR [95% credible interval]</i>), które uzyskano za pomocą analizy bayesowskiego modelowania hierarchicznego, biorąc pod uwagę oszacowania z podgrup PAD, które stanowiły ogólną populację badania COMPASS (tj. objawowy PAD kończyn dolnych, bezobjawowy PAD kończyn dolnych, choroba tętnic szyjnych oraz chorych z CAD i bez PAD). Dodatkowe oszacowania HR i przedziały wiarygodności były raportowane i wykorzystane do oszacowania bezwzględnej redukcji ryzyka i odpowiadających 95% CI w objawowych grupach ryzyka PAD kończyn dolnych w czasie 30 miesięcy.</p> <p>Analizę HR wraz z 95% przedziałami wiarygodności wykonano przy użyciu pakietu „bayesmeta” w wersji R 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing); wszystkie inne analizy przeprowadzono przy użyciu wersji SAS 9.4 (SAS Institute).</p> <p><u>Publikacja <i>Sharma 2019</i></u></p> <p>Analizy przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT. Wszystkie podane wartości p są dwustronne. Roczne wskaźniki zdarzeń obliczono jako liczbę uczestników z wynikiem na całkowitą liczbę PY obserwacji. Wskaźniki częstości zdarzeń przedstawiono jako liczbę chorych ze zdarzeniem na 100 PY obserwacji (%/r). Analizy przeżycia oparto na czasie do pierwszego zdarzenia. Chorzy mogli mieć >1 zdarzenie. Stratyfikowane modele regresji proporcjonalnych hazardów Coxa wykorzystano do porównania wpływu schematów leczenia przeciwzakrzepowego na częstość występowania udaru. Istotność została sprawdzona przy użyciu stratyfikowanych testów log-rank. Zmienną stratyfikującą był status randomizacji dot. leczenia PPI. Względna redukcję ryzyka obliczono jako 1 minus HR. Bezwzględną redukcję ryzyka i liczbę chorych, których należy leczyć rocznie obliczono odpowiednio jako różnicę rocznych wskaźników zdarzeń i odwrotność tej różnicy. Podstawowe predyktory udaru oceniano przy użyciu jednowymiarowych i wielowymiarowych modeli regresji proporcjonalnych hazardów Coxa. Wielowymiarowe modele opracowano w następujący sposób: najpierw wybrane cechy wyjściowe oceniano przy użyciu jednowymiarowych modeli, zmienne istotne przy $p=0,20$ dla wszystkich udarów, udarów niedokrwiennych/niepewnych lub udarów krwotocznych uwzględniono w wielowymiarowym modelu 0, następnie zmienne istotne przy $p=0,10$ w modelu 0 dla każdego z 3 wyników uwzględniono w modelu 1, który był modelem końcowym. Na koniec zbadano efekty leczenia RYW/ASA w podgrupach określonych według ważnych zmiennych wyjściowych, które zidentyfikowano w analizie wielowymiarowej. Analizy przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS dla systemu Linux, wersja 9.4 (SAS Institute Inc).</p>

Publikacja Steffel 2020

Wszystkie analizy przeprowadzono w populacji ITT. Analizy przeżycia oparto na czasie do pierwszego zdarzenia. Częstość zdarzeń wyrażono na 100 PY obserwacji. Stratyfikowane modele regresji proporcjonalnych hazardów Coxa wykorzystano do oszacowania HR i odpowiadających im 95% CI w celu porównania efektów RYW + ASA z PLC + ASA w wybranych podgrupach wysokiego ryzyka. Istotność oceniono za pomocą stratyfikowanych testów log-rank. Założenie proporcjonalnych hazardów zweryfikowano za pomocą wykresów logarytmu ujemnego funkcji przeżycia względem logarytmu czasu. Bezwzględna redukcję ryzyka (ARR) obliczono jako różnicę między skumulowanym ryzykiem przedstawionym na wykresach Kaplana-Meiera w grupie leczonej RYW + ASA i w grupie leczonej PLC + ASA po 12, 24 i 30 miesiącach obserwacji. Bezwzględna redukcję ryzyka wyrażono jako liczbę zdarzeń, którym udało się zapobiec/spowodowanych na 1000 leczonych chorych. Nie wykonano korekty dla wielokrotnych porównań. Wszystkie testy były dwustronne, a wartość $p < 0,05$ uznawano za istotną. Analizy przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS dla systemu Linux, wersja 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

Publikacja Sen 2021

Analizy opisowe chorych leczonych ASA lub rywaroksabanem z ASA zostały wykorzystane do scharakteryzowania tendencji centralnej i zmienności odpowiednich danych ciągłych początkowych (np. wieku), zgłaszanych jako średnia, mediana, SD i IQR, w stosownych przypadkach. Kategoryczne lub dychotomiczne zmienne dyskretne (np. płeć, przewlekła niewydolność serca w wywiadzie, udar, przemijający atak niedokrwienny lub zakrzepica, nadciśnienie, choroba naczyń i cukrzyca) są przedstawione jako liczby i procenty. Wartości p dla zmiennych kategorycznych zostały obliczone przy użyciu dokładnego testu Fishera dla zliczeń < 5 i testu chi-kwadrat dla zliczeń > 5 oraz ANOVA do porównania średnich. Wszystkie raportowane wartości p są dwustronne, a wartość $p < 0,05$ była uważana za statystycznie istotną. Roczne wskaźniki zdarzeń określono na podstawie liczby uczestników z wynikiem na całkowitą liczbę PY i podano jako % na 100 PY obserwacji. Współczynniki ryzyka dla każdego wyniku według wyniku zgodnie ze skalami CHA₂DS₂-VASc i CHADS₂ obliczono przy użyciu analizy regresji Coxa, przy czym wynik był zależną zmienną ciągłą lub kategoryczną.

Porównano pola pod krzywymi charakterystyki operacyjnej odbiornika (ROC) dla dwóch wyników, aby ocenić, jak dobrze, przyjęte wartości odcięcia umożliwiają rozróżnienie między obecnością i brakiem wystąpienia punktu końcowego. Statystykę c dla każdego punktu końcowego wykorzystano do określenia zdolności wyników CHA₂DS₂-VASc i CHADS₂ do rozróżniania chorych niskiego i wysokiego ryzyka. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia oszacowano przy użyciu krzywych Kaplana-Meiera dla wszystkich chorych w grupach leczonych PLC + ASA i RYW + ASA, stratyfikowanych według wyników CHA₂DS₂-VASc lub CHADS₂. Do porównania ryzyka wystąpienia zdarzenia pomiędzy grupami leczonymi zastosowano test log-rank. Skumulowane krzywe ryzyka wystąpienia zdarzenia pomiędzy analizowanymi kategoriami punktacji zgodnie z CHA₂DS₂-VASc lub CHADS₂ porównano przy użyciu testu log-rank z wartością $p < 0,05$ uznawaną za statystycznie istotną. Dla każdej kategorii wyniku w skalach CHA₂DS₂-VASc i CHADS₂ obliczano liczbę zdarzeń, którym udało się zapobiec lub spowodowano przez stosowanie RYW + ASA w porównaniu z PLC + ASA. Wyniki porównywano na podstawie bezwzględnej redukcji ryzyka i zgłoszono jako zdarzenia, którym udało się zapobiec na 1 000 chorych leczonych przez 30 miesięcy. Przeprowadzono również test heterogeniczności w podgrupach związanych z ryzykiem. Wszystkie analizy przeprowadzono przy użyciu SAS 9.4 (SAS Institute Inc., USA).

Publikacja Würtz 2024

Zmienne ciągłe przedstawiono jako średnią \pm SD lub medianę z IQR w zależności od rozkładu, a zmienne kategoryczne jako liczby i odsetki. Obserwacja rozpoczęła się w dniu włączenia do badania i trwała do wystąpienia zdarzenia końcowego, zgonu lub końca obserwacji w badaniu (6 lutego 2017 r.). Oszacowano 30-miesięczne skumulowane odsetki częstości i różnicę ryzyka, a także surowe i skorygowane HR przy użyciu analizy proporcjonalnych hazardów Coxa. Założenie proporcjonalnego ryzyka oceniono na podstawie wykresów log-log i stwierdzono, że jest spełnione. Chorzy z niskim/umiarkowanym ryzykiem zostali użyci jako grupa referencyjna. Oszacowano również efekt leczenia RYW + ASA w obrębie warstw ryzyka wg skali CHADS-P₂A₂RC, a także wykonano testy na heterogeniczność, używając grupy stosującej monoterapię ASA jako grupę

Badanie	Analiza statystyczna
	<p>referencyjną. Przeprowadzono cztery analizy wrażliwości. Po pierwsze, chorych z przebyłym udarem wykluczono z głównych analiz, ponieważ skala CHADS-P₂A₂RC została opracowana do przewidywania ryzyka udaru u chorych bez migotania przedsionków lub przebytego udaru. W badaniu COMPASS jednak wykluczono tylko chorych z przebyłym udarem lakunarnym lub krwotocznym oraz chorych z udarem w czasie ostatniego miesiąca. W analizie wrażliwości uwzględniono zatem chorych z przebyłym udarem. Po drugie, ponieważ definicje punktów końcowych różnią się między badaniami, co może wpływać na oszacowania efektu leczenia, powtórzono analizy przy użyciu rozszerzonego punktu końcowego związanego z niedokrwieniem, obejmującego ostre niedokrwienie kończyn i amputację naczyniową. Po trzecie, ochrona przeciw niedokrwienna za pomocą RYW + ASA wydaje się najbardziej wyraźna u chorych z PAD, dlatego chorych podzielono według obecności PAD i oceniono efekt leczenia RYW + ASA, stosując dwa różne rozszerzone punkty końcowe niedokrwienia, oba obejmujące punkty końcowe dotyczące kończyn. Po czwarte, chorzy <65 r.ż. musieli spełnić dodatkowe kryteria ryzyka, aby kwalifikować się do udziału w badaniu COMPASS. Młodszy chorzy byli zatem bardziej narażeni na uzyskanie punktów CHADS-P₂A₂RC z powodu innych schorzeń niż wiek sam w sobie, dlatego powtórzono analizy punktów końcowych po podziale chorych według grup wiekowych uwzględnionych w skali CHADS-P₂A₂RC (<65, 65–74 i ≥75 lat). Analizy przeprowadzono przy użyciu programu Stata/MP 16.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).</p> <p><u>Publikacja Anand 2019</u></p> <p>Obliczono szacunki Kaplana-Meiera dot. ryzyka wystąpienia 30-miesięcznego głównego punktu końcowego dot. skuteczności w grupie ASA dla osób z wynikiem ≥13 (duże ryzyko). Następnie zidentyfikowano wszystkie składowe wyniki według REACH, dla których 30-miesięczne ryzyko wystąpienia co najmniej równoważne tym z wynikiem REACH ≥13 (tj. dotknięte ≥2 lokalizacje naczyniowe, niskie eGFR lub HF w wywiadzie). Analiza CART podzieliła dane według niezależnych grup chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń naczyniowych. Efekt leczenia RYW + ASA w porównaniu z ASA analizowano na podstawie zasady ITT, a HR i odpowiadające im 95% CI uzyskano ze stratyfikowanych modeli proporcjonalnych hazardów Coxa dla głównych punktów końcowych dot. skuteczności, bezpieczeństwa i korzyści klinicznej netto. W przypadku analiz podgrup przeprowadzono test interakcji między czynnikami grupy leczzonej i podgrupy. Liczbę zdarzeń którym udało się zapobiec lub spowodowanych przez zastosowanie RYW + ASA określono, obliczając bezwzględną różnicę ryzyka dla każdej podgrupy w czasie 30 miesięcy. Analizę CART przeprowadzono przy użyciu pakietu „party kit” w R 3.2.5 (R Foundation, Wiedeń, Austria); wszystkie inne analizy przeprowadzono przy użyciu SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, Karolina Północna).</p> <p><u>Publikacja Vanassche 2020</u></p> <p>Analizy wyników badania opierały się na czasie do pierwszego zdarzenia i zostały przeprowadzone zgodnie z zasadą ITT. Roczne wskaźniki zdarzeń obliczono jako liczbę chorych z wynikiem na całkowitą liczbę PY obserwacji. Użyto modeli regresji proporcjonalnego hazardu Coxa z jedną zmienną, aby ocenić ryzyko wystąpienia punktów końcowych według każdego z indywidualnych czynników ryzyka i całkowitej liczby czynników ryzyka: 0–1 (optymalny stan czynnika ryzyka), 2, 3, 4 i 5–6. Zastosowano stratyfikowane modele proporcjonalnego hazardu Coxa, aby oszacować HR i odpowiadające im 95% CI w celu porównania RYW + ASA z ASA w monoterapii w podgrupach chorych zdefiniowanych według indywidualnych czynników ryzyka i całkowitej liczby obecnych czynników ryzyka. Istotność statystyczna została przetestowana przy użyciu stratyfikowanych testów log-rank. Zmienną stratyfikującą było leczenie inhibitorem pompy protonowej na początku badania. Założenie proporcjonalnych hazardów zostało zweryfikowane przy użyciu wykresów logarytmu ujemnego funkcji przeżycia względem logarytmu czasu. Interakcję między leczeniem RYW/ASA a czynnikami ryzyka przetestowano przy użyciu stratyfikowanych modeli Coxa dopasowanych do wszystkich chorych. Do oceny czasu wystąpienia punktów końcowych w zależności od liczby czynników ryzyka i leczenia RYW/ASA użyto oszacowań Kaplana-Meiera dot. skumulowanego ryzyka. Wszystkie raportowane wartości p są dwustronne. Nie zastosowano korekty dla wielokrotnych porównań. Analizy przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS dla systemu Linux, wersja 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, Karolina Północna, USA).</p>

Badanie	Analiza statystyczna
	<p><u>Publikacja Leong 2025</u></p> <p>Wskaźnik wątlności skonstruowano przy użyciu następujących cech wyjściowych: wskaźnik masy ciała, aktywność fizyczna, palenie tytoniu, cukrzyca, funkcja nerek, nadciśnienie, tętniak aorty, niewydolność serca, amputacja kończyny lub stopy, przemijający atak niedokrwienny lub udar, nowotwór, choroba wątroby, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, choroba zapalna jelit, operacja przewodu pokarmowego, zapalenie uchyłków, wynik w ocenie zgodnie z europejskim kwestionariuszem oceny jakości życia (EQ5D) oraz w ocenie zgodnie z kwestionariuszem standardowej oceny globalnej aktywności u osób starszych (SAGE). W celu porównania chorych wątlych (wskaźnik wątlności > 0,2) i innych niż wątl (wskaźnik wątlności ≤ 0,2) zmienne kategoryczne podsumowano za pomocą n (%), a zmienne ciągle podsumowano za pomocą średniej ± SD. Zmienne kategoryczne porównano za pomocą testu χ^2, a zmienne ciągle porównano za pomocą testu t-Studenta.</p> <p>Oceniono związek między wątlnością a wynikami klinicznymi przy użyciu modeli proporcjonalnych zagrożeń Coxa. Grupę chorych wątlych porównano z grupą pozostałych chorych, a wątlność oceniano również za pomocą kwartyli wskaźnika wątlności (kwartyle wynosiły ≤ 0,08, ≤ 0,12 i ≤ 0,16). Modele te dostosowano do wieku, płci, rasy i grupy przydziału leczenia. Aby ocenić, czy efekt dodania rywaroksabanu do aspiryny różnił się między podgrupami, przeprowadzono analizy, które wykluczały osoby z grupy przyjmującej wyłącznie rywaroksaban (ponieważ nie było istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia pierwszorzędowego wyniku skuteczności między grupą przyjmującą wyłącznie aspirynę a grupą przyjmującą wyłącznie rywaroksaban). Podano współczynniki ryzyka (HR), 95% przedziały ufności (CI) i p-wartości.</p> <p>W analizie wrażliwości zastosowano indeks wątlności, który nie obejmował żadnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (oceniane parametry: nowotwór, choroba wątroby, choroba wrzodowa żołądka, choroba zapalna jelit, operacja przewodu pokarmowego, zapalenie uchyłków, kwestionariusz EQ5D i kwestionariusz SAGE). W testach statystycznych zastosowano dwustronny poziom istotności 0,05. Do wszystkich analiz statystycznych użyto oprogramowania statystycznego SAS 9.4.</p> <p><u>COMPASS LTOLE (publikacja Eikelboom 2022)</u></p> <p>W ramach długookresowej otwartej fazy przedłużonej (LTOLE) badania COMPASS włączono do przeglądu publikację <i>Eikelboom 2017</i>. Wyniki przedstawiono jako liczbę chorych, u których wystąpiło zdarzenie na 100 PY obserwacji (wskaźnik zapadalności). <u>Nie przeprowadzono formalnych porównań statystycznych charakterystyki wyjściowej chorych ani częstości zdarzeń.</u> Wszystkie analizy przeprowadzono przy użyciu programu SAS (wersja 9.4).</p>
<p>VOYAGER PAD</p>	<p><u>VOYAGER PAD (publikacja Bonaca 2020)</u></p> <p>Badanie o przebiegu zależnym od zdarzeń (ang. <i>event-driven trial</i>). Oszacowano, że aby badanie miało 90% mocy do przetestowania pierwszorzędowej hipotezy zakładającej że rywaroksaban będzie skuteczniejszy od placebo, wymagane będzie wystąpienie 1 015 zdarzeń w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego, przy szacowanej wielkości efektu wynoszącej 20% (tj. przybliżonym szacowanym współczynnikiem ryzyka [rywaroksaban vs. placebo] wynoszącym 0,80) i z jednostronnym poziomem istotności (α) wynoszącym 0,025. Przeprowadzono pojedynczą analizę okresową i zalecono kontynuację badania zgodnie z planem. Nie wprowadzono żadnej korekty w ostatecznej analizie skuteczności.</p> <p>W oparciu o pojedynczą analizę okresową, rozpoczętą po wystąpieniu 67% pierwotnych zdarzeń końcowych, zalecono kontynuację badania do pełnej liczby uczestników, zgodnie z wcześniej określonym progmem dla analizy śródokresowej. Nie dokonano żadnej korekty poziomu alfa w ostatecznej analizie skuteczności.</p> <p>Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w ramach oceny skuteczności oceniano w populacji ITT u wszystkich chorych poddanych randomizacji, niezależnie od tego, czy otrzymali badane leczenie, w analizie czasu do wystąpienia zdarzenia od randomizacji do pierwszego wystąpienia</p>

Badanie	Analiza statystyczna
	<p>dowolnego komponentu punktu końcowego. Analizę wyników drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono również w populacji ITT i oceniono w sposób hierarchiczny.</p> <p>Wyniki w ramach oceny bezpieczeństwa oceniano w analizach dla chorych stosujących leczenie, które obejmowały wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. W analizach tych uwzględniano pierwsze wystąpienie wyniku dotyczącego bezpieczeństwa od randomizacji do 2 dni po trwałym przerwaniu leczenia. Wykonano również eksploracyjną analizę skuteczności dla danych dotyczących chorych stosujących leczenie.</p> <p>Podgrupy wyodrębniono w celu oceny spójności pierwszorzędowych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Przedziały ufności zaprezentowane w analizach podgrup nie zostały skorygowane pod kątem wielokrotności i nie można ich wykorzystać do wnioskowania o ostatecznych efektach leczenia.</p> <p>Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń wyrażono jako szacunki Kaplana-Meiera dotyczące skumulowanej częstości występowania po 3 latach od randomizacji. Współczynniki ryzyka i 95% przedziały ufności wygenerowano przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, stratyfikowanego w zależności od rodzaju zabiegu i tego, czy miał być użyty klopidogrel. Wszystkie zgłoszone p-wartości są dwustronne i uzyskane za pomocą stratyfikowanego testu log-rank. Wiarygodność założenia o proporcjonalnych hazardach potwierdzono wizualnie porównując wykres logarytmu skumulowanego hazardu pomiędzy grupami i poprzez dodanie do modelu interakcji. Wszystkie analizy przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS w wersji 9.4.</p> <p><u>Ocena wielkości próbki:</u></p> <p>Przy jednostronnym poziomie istotności 0,025, poziom istotności 845 orzeczonych zdarzeń zapewnia 90% mocy dla współczynnika ryzyka wynoszącego 0,80, przy założeniu, że żaden chory nie wycofa się z badania ani nie zaprzestanie stosowania badanego leku. Po uwzględnieniu przewidywanych przerw w stosowaniu leku w badaniu ustalono, że w celu uzyskania 90% mocy wymaganych było około 6 500 uczestników, aby u 1 015 chorych wystąpiła składowa pierwszorzędowego punktu końcowego w średnim okresie obserwacji wynoszącym 30 miesięcy przy zastosowaniu skorygowanego współczynnika ryzyka wynoszącego 0,816. Czas trwania badania mógł być wydłużony w oparciu o obserwowaną ogólną częstość występowania zdarzeń zaślepionych.</p> <p><u>Hierarchiczna kolejność testowania drugorzędowych punktów końcowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ostre niedokrwienie kończyny, duża amputacja o etiologii naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca; • nieplanowana rewaskularyzacja kończyny z powodu nawracającego niedokrwienia kończyny; • hospitalizacje naczyniowe z powodu incydentu obwodowego lub wieńcowego o charakterze zakrzepowym; • ostre niedokrwienie kończyny, duża amputacja o etiologii naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z dowolnej przyczyny; • ostre niedokrwienie kończyny, duża amputacja o etiologii naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, wszystkie udary lub zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych; • zgon z dowolnej przyczyny • żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. <p><i>VOYAGER PAD (Bauersachs 2021)</i></p>

Badanie	Analiza statystyczna
	<p>Zastosowano model, który dopuszcza możliwość wystąpienia wielu zdarzeń naczyniowych u danego chorego, jednocześnie traktując zgon nienaczyniowy jako konkurujący punkt końcowy. Wpływ leczenia na całkowitą liczbę pierwszorzędowych i całkowitych zdarzeń naczyniowych podsumowano za pomocą współczynników ryzyka, 95% przedziałów ufności i wartości p. Wpływ leczenia na dodatkowe kategorie całkowitych zdarzeń naczyniowych oszacowano w oddzielnych modelach. Zgony naczyniowe nieobjęte daną kategorią były również traktowane jako konkurujące zdarzenia końcowe.</p> <p>Ponieważ niektórzy chorzy przydzieleni losowo do grupy RYW nie otrzymywali leczenia w badaniu w momencie wystąpienia zdarzeń, przeprowadzono analizy wrażliwości, <i>post hoc</i>, które obejmowały ekspozycję na RYW jako zmienną w czasie. W tych analizach zdarzenia w grupie rywaroksabanu, które wystąpiły po ostatniej dawce badanego leku u danego chorego, zostały przypisane do grupy placebo.</p> <p>Zmienne ciągłe wyrażono jako medianę (kwartył 1, kwartył 3), natomiast zmienne katégoryczne wyrażono jako liczbę i procenty. Współczynniki częstości występowania obliczono jako liczbę zdarzeń na 100 pacjento-lat obserwacji z odpowiadającymi dokładnymi 95% przedziałami ufności. We wszystkich analizach wartości dwustronne $p < 0,05$, uznano za statystycznie istotne, bez korekty dla wielokrotnego testowania. Wszystkie analizy przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT (zamiarem leczenia), wliczając wszystkich chorych i zdarzenia od randomizacji do wspólnej daty zakończenia badania, tj. 8 września 2019 r.</p> <p><u>VOYAGER PAD (Berkowitz 2022)</u></p> <p>Zmienne katégoryczne podawano jako liczba (procent), a zmienne ciągłe jako mediana (kwartył 1, kwartył 3). Wieloczynnikowy model regresji Coxa dla wyjściowych zmiennych demograficznych i zmiennych klinicznych jako predyktorów całkowitej liczby zdarzeń zakrzepowych oszacowano poprzez selekcję krokową; wartość $p < 0,10$ zastosowano w modelu. Pierwsze i wszystkie zdarzenia analizowano za pomocą modeli ryzyka proporcjonalnego, w których zgony niezwiązane z przyczynami zakrzepowymi traktowano jako konkurujące zdarzenia końcowe. Efekty leczenia dotyczące pierwszych i wszystkich zdarzeń podsumowano za pomocą współczynników ryzyka (HR) z powiązanymi 95% przedziałami ufności Walda i wartościami p.</p> <p>Skumulowane funkcje częstości występowania dla pierwszych zdarzeń i średnie funkcje skumulowane dla wszystkich zdarzeń wykorzystano do oszacowania skumulowanych częstości występowania z odpowiadającymi im 95% przedziałami ufności przez 3 lata obserwacji według grupy leczonej (w obecności zdarzeń konkurujących ze zgonami niezwiązanymi z przyczynami zakrzepowymi). Współczynniki częstości występowania obliczono jako liczbę zdarzeń na 100 pacjento-lat obserwacji. Wszystkie punkty końcowe i ich składowe zostały wstępnie określone i przeanalizowane zgodnie z zasadą ITT. Wartości $p < 0,05$, dwustronne, uznano za statystycznie istotne, bez korekty dla wielokrotnego testowania.</p> <p><u>VOYAGER PAD (Hiatt 2020)</u></p> <p>Badanie zostało zaprojektowane tak, aby uzyskać minimum 1 015 pierwszorzędowych zdarzeń w ramach oceny skuteczności, żeby osiągnąć 90% mocy do przetestowania pierwotnej hipotezy, że RYW z ASA jest skuteczniejszy od placebo z ASA. Rzeczywiste stosowanie kłopidogrelu zdefiniowano jako stosowane w momencie randomizacji (17 chorych miało nieznaną status kłopidogrelu i dlatego nie zostało uwzględnionych w analizach). Analizy skuteczności przeprowadzono u wszystkich chorych zrandomizowanych zgodnie z zasadą ITT. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku badanego w czasie 2 dni po ostatniej dawce leku badanego (odzwierciedlając 5 okresów półtrwania rywaroksabanu). Prawdopodobieństwo zdarzenia wyrażono jako szacunki Kaplana-Meiera dla skumulowanej częstości występowania po 3 latach. Współczynniki ryzyka (HR) i 95% CI wygenerowano przy użyciu modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa, a wszystkie zgłoszone wartości p są dwustronne. Analizy punktów końcowych dla krwawienia przeprowadzono po 30, 180 i 365 dniach. Poza sekwencyjnym testowaniem zmiennych pierwotnych i wtórnych nie było żadnej korekty dla wielokrotności. Ponieważ o stosowaniu kłopidogrelu decydował badacz ośrodka, a nie było ono formalnie randomizowane lub kontrolowane, nie przeprowadzono żadnych obliczeń mocy</p>

Badanie	Analiza statystyczna
	<p>ani wstępnie określonej liczby chorych otrzymujących klopidoogrel. Wartość p dla interakcji wygenerowano dla wyników skuteczności i bezpieczeństwa oceniając różnice między podgrupami z klopidoogrelem lub bez niego. Wartości p zgłoszone dla trendu liniowego obliczono za pomocą oświadczenia kontrastowego z modelu z głównymi efektami i odpowiadającym terminem interakcji leczenia. Wartości p zgłoszone w tabeli opierały się na 2-próbkowym teście t dla zmiennych ciągłych i na teście χ^2 lub teście dokładnym Fishera dla zmiennych kategoriycznych.</p> <p>Predyktory stosowania klopidoogrelu oceniano za pomocą eliminacji wstecznej z modelem wielokrotnej regresji logistycznej, który został dopasowany do wyniku stosowania klopidoogrelu w momencie randomizacji. Proces dopasowywania modelu uwzględniał 32 cechy demograficzne i wyjściowe, z których 5 terminów modelu zostało zidentyfikowanych przez zespół kliniczny do uwzględnienia w ramach ostatecznego modelu (kwalifikująca procedura rewaskularyzacji, poprzednia choroba tętnic wieńcowych [CAD], chromanie przestankowe/krytyczne niedokrwienie kończyny [CLI], poprzednia rewaskularyzacja kończyny, region geograficzny). Poziom istotności $\alpha=0,10$ został użyty dla testu Wald χ^2, aby efekt pozostał w modelu podczas eliminacji wstecznej. Współczynniki szans (OR) i ich 95% CI są zgłaszane dla każdego ostatecznego poziomu zmiennej modelu w porównaniu z odpowiednią grupą odniesienia. Podwójna terapia przeciwplatekowa na początku badania nie została zidentyfikowana jako zmienna w modelu, ponieważ informacja ta byłaby wykorzystana do zdefiniowania zarówno zmiennej niezależnej, jak i zależnej.</p> <p><u>VOYAGER PAD (Krantz 2021)</u></p> <p>Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszorzędowego punktu MALE plus MACE jako funkcji wieku w postaci efektu <i>spline</i> stopnia 3. zostało oszacowane dla każdej grupy leczonej za pomocą regresji logistycznej, z funkcją łączącą logit i logarytmem czasu obserwacji wykorzystanymi jako zmienna offsetowa w modelach. Bezwzględna redukcja ryzyka (ARR), bezwzględny wzrost ryzyka (ARI) oraz wartości NNT i NNH zostały obliczone w celu oceny stosunku korzyści i ryzyka dla rywaroksabanu w małych dawkach. Zdarzenia którym udało się zapobiec w porównaniu do spowodowanych zostały obliczone przy wykorzystaniu analizy ITT dla skuteczności i danych uzyskanych w czasie trwania leczenia dla oceny bezpieczeństwa.</p> <p><u>VOYAGER PAD (Canonico 2024)</u></p> <p>Rozkład danych ciągłych oceniano testem Kolmogorowa-Smirnowa. Zmienne o rozkładzie normalnym wyrażono jako średnia \pm SD, natomiast zmienne o rozkładzie innym niż normalny wyrażono jako mediana i zakres interkwartylowy. Zmienne kategoriyczne podano jako liczby i procenty. Zmienne ciągłe porównywano przy użyciu testu sumy rang Wilcoxona. Zmienne kategoriyczne porównywano za pomocą testu chi-kwadrat lub dokładnego testu Fishera, gdy było to odpowiednie. Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT oraz chorych stosujących leczenie (ang. <i>on-treatment</i>). Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych stosujących leczenie, które obejmowały wszystkich chorych, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leczenia w badaniu. Do oszacowania skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia pojedynczego zdarzenia w czasie 3 lat zastosowano metodę Kaplana-Meiera stratyfikowaną wg ramienia leczenia. Wstępnie określone podejście do stosunku korzyści i ryzyka w badaniu VOYAGER PAD polegało na porównaniu bezwzględnych różnic w analizie wyników skuteczności i bezpieczeństwa w trakcie leczenia. Następnie wygenerowano HR z 95% CI za pomocą stratyfikowanego proporcjonalnego modelu ryzyka Coxa, a wszystkie zgłoszone wartości P były dwustronne. Wartość P $<0,05$ uznano za statystycznie istotną. Wartości P interakcji wygenerowano dla wyników skuteczności i bezpieczeństwa w celu oceny różnic między podgrupami chorych wątlých i pozostałych. Wartości P i 95% CI przedstawione w raporcie nie zostały skorygowane o wielokrotność; w związku z tym wnioski wyciągnięte z tych statystyk mogą nie być powtarzalne. Podstawową analizą skuteczności i bezpieczeństwa była ocena czasu do pierwszego zdarzenia. Jednak aby lepiej przekazać informacje na temat całkowitego obciążenia choroby, przeprowadzono także wstępnie określoną analizę całkowitej liczby zdarzeń.</p> <p><u>VOYAGER PAD (Yuan 2024)</u></p>

Badanie	Analiza statystyczna
	<p>Analizy stosunku korzyści do zagrożeń przeprowadzono dla punktów końcowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa. Ocena jest uważana za eksploracyjną bez testowania hipotez <i>a priori</i> i uzupełniająca wcześniej zgłoszone analizy skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Stosunek korzyści i ryzyka oceniano jako różnice w częstości występowania (z 95% CI) na 10 000 pacjento-lat (zdefiniowane jako różnica w częstości występowania między 2 metodami leczenia skalowanymi do hipotetycznej populacji 10 000 pacjento-lat, aby odzwierciedlić korzyści i ryzyko na poziomie populacji). Te różnice w częstości występowania można interpretować jako liczbę chorych w tej populacji, u których wystąpiłoby określone zdarzenie podczas leczenia RYW, pomniejszoną o liczbę chorych w tej samej populacji leczonych placebo. Wyniki przedstawiono na wykresach typu ang. <i>forest-plot</i>, podejściu często stosowanym w ocenach stosunku korzyści do zagrożeń w celu zapewnienia kompleksowej wizualizacji ogólnego profilu korzyści do zagrożeń.</p>
<p>Rejestr XATOA</p>	<p>Do pełnego zestawu analiz (ang. <i>full set analysis</i>) włączeni byli wszyscy chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia w ramach podwójnej inhibicji szlaku (DPI), tj. RYW + ASA. Wyniki kliniczne oceniano na podstawie częstości skumulowanej i współczynników częstości (IR) z 95% przedziałami ufności (wzór Cloppera-Pearsona). W ramach badania przedstawiono również wskaźnik częstości (IR) zdefiniowany jako liczba chorych, u których wystąpiło określone zdarzenie, podzielona przez całkowity czas obserwacji wszystkich chorych. W przypadku chorych, u których wystąpiło zdarzenie, czas ekspozycji został skrócony w momencie pierwszego wystąpienia zdarzenia (lub w momencie rozpoczęcia leczenia RYW, gdy brakowało daty zdarzenia).</p> <p><u>Wszystkie analizy statystyczne miały charakter opisowy i eksploracyjny, ponieważ rejestr XATOA był badaniem prospektywnym jednoramiennym.</u> Przedstawiono roczne wskaźniki wyników klinicznych i krwawień.</p> <p>Aby umożliwić opis schematów leczenia i oszacowanie wyników klinicznych z odpowiednią precyzją w populacji ogólnej, a także w podziale na kraje i główne podgrupy, zaplanowano włączenie 5 000–6 500 chorych z co najmniej 300 ośrodków. Odsetki zapadalności wynoszące 1%, 5% i 10% oraz włączenie 5 000 chorych umożliwiłyby uzyskanie 95% przedziałów ufności wynoszących odpowiednio 0,6%, 1,2% i 1,7%.</p> <p>Dodatkowo, w ramach publikacji <i>Anand 2024</i> i <i>Breitenstein 2024</i> przedstawiono wyniki w podziale na podgrupy związane z wybranymi czynnikami ryzyka. Porównania w obrębie podgrup dużego ryzyka przeprowadzono przy użyciu testu sumy rang Wilcozona dla zmiennej ciągłej – wieku i testu Chi-kwadrat bez poprawki na ciągłość dla zmiennych kategoriowych. Odpowiadające CI opierają się na rozkładzie Poissona.</p> <p>W ramach publikacji <i>Anand 2024</i> wykonano także analizę drzewa klasyfikacyjno-regresyjnego (CART). Ta nieparametryczna metoda drzewa decyzyjnego może skutecznie oddzielać populację na niezależne podgrupy. Wybrane podejście dzieli dane na niezależne, najlepiej oddzielne grupy chorych z dużym ryzykiem zdarzeń naczyniowych w oparciu o ryzyko wystąpienia zdarzenia w czasie. Pięć czynników wprowadzonych do analiz CART obejmowało chorobę wielonaczyniową (zdefiniowaną jako dotknięte ≥ 2 lokalizacje naczyniowe), przewlekłą niewydolność nerek, niewydolność serca, cukrzycę i zaawansowany wiek. Wszystkie testy były dwustronne, a poziomy istotności ustalono na $p < 0,05$. Analizę CART przeprowadzono przy użyciu pakietu „party kit” (v1.2-7) w R 3.6.3 (R Foundation, Wiedeń, Austria), wszystkie inne analizy w ramach tej publikacji przeprowadzono przy użyciu wersji SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).</p> <p>W ramach publikacji <i>Gouda 2025</i> zmienne ciągłe przedstawiono jako średnia i odchylenie standardowe lub jako mediana (IQR). Zmienne kategoriowe wyrażono jako częstości i odsetki. Różnice w podstawowych cechach demograficznych między chorymi z HF i bez HF zostały przeanalizowane przy użyciu dwupróbkowego testu Wilcozona dla zmiennych ciągłych i testu Pearsona bez korekty ciągłości dla zmiennych dychotomicznych lub porządkowych. Aby ocenić różnice w wynikach w podgrupach z HF i bez HF, przedziały ufności dla częstości występowania wyników zostały obliczone na podstawie rozkładu Poissona. Przeprowadzono wieloczynnikową regresję Coxa, aby określić różnice w wynikach między kohortą z HF i bez HF, a także zgodnie z kategoriami EF (>40%, 40%) i dla 5% wzrostu, skorygowane o płeć, wiek, wskaźnik masy ciała, palenie, podstawowe stosowanie leków i historię ostrego zespołu wieńcowego, dyslipidemii, nadciśnienia, cukrzycy typu 2, udaru mózgu i historię</p>

Badanie	Analiza statystyczna
	rodzinną przedwczesnej choroby naczyniowej. Frakcja wyrzutowa >40% została użyte jako kategoria odniesienia. Z wyjątkiem korzyści klinicznych netto i wyników poważnych krwawień, wszystkie analizy przeprowadzono w pełnej kohorcie analizy.

Źródło: opracowanie własne

12.3. Dodatkowe wyniki z badania *COMPASS*

W poniższych rozdziałach przedstawiono dodatkowe dane dotyczące wyników analiz oceny skuteczności, bezpieczeństwa oraz korzyści klinicznej netto w badaniu *COMPASS*.

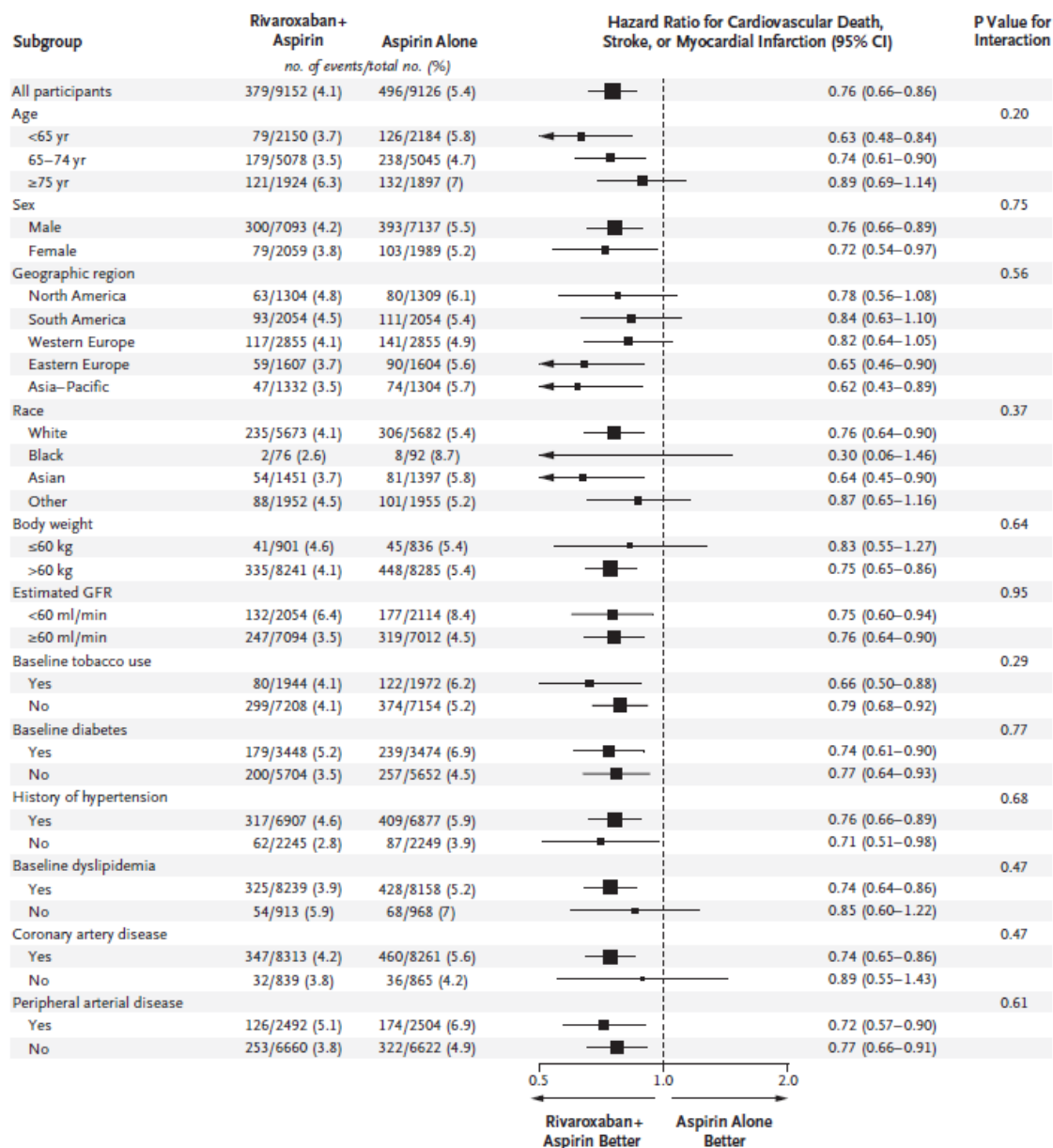
12.3.1. Ocena skuteczności

12.3.1.1. Analizy w podgrupach

Punkt końcowy złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru lub zawału mięśnia sercowego (pierwszorzędowy punkt końcowy) został zaobserwowany u mniejszej liczby chorych stosujących PLC+ASA w porównaniu do RYW+ASA, niezależnie od analizowanej podgrupy. Warto wspomnieć, że obserwowana różnica na korzyść terapii RYW+ASA była istotna statystycznie niezależnie od tego, czy analizowano chorych na chorobę wieńcową, czy chorobę tętnic obwodowych.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 33.
Analiza w podgrupach dla pierwszorzędnego punktu końcowego – randomizowana część badania COMPASS*



Źródło: badanie COMPASS (publikacja Eikelboom 2017)

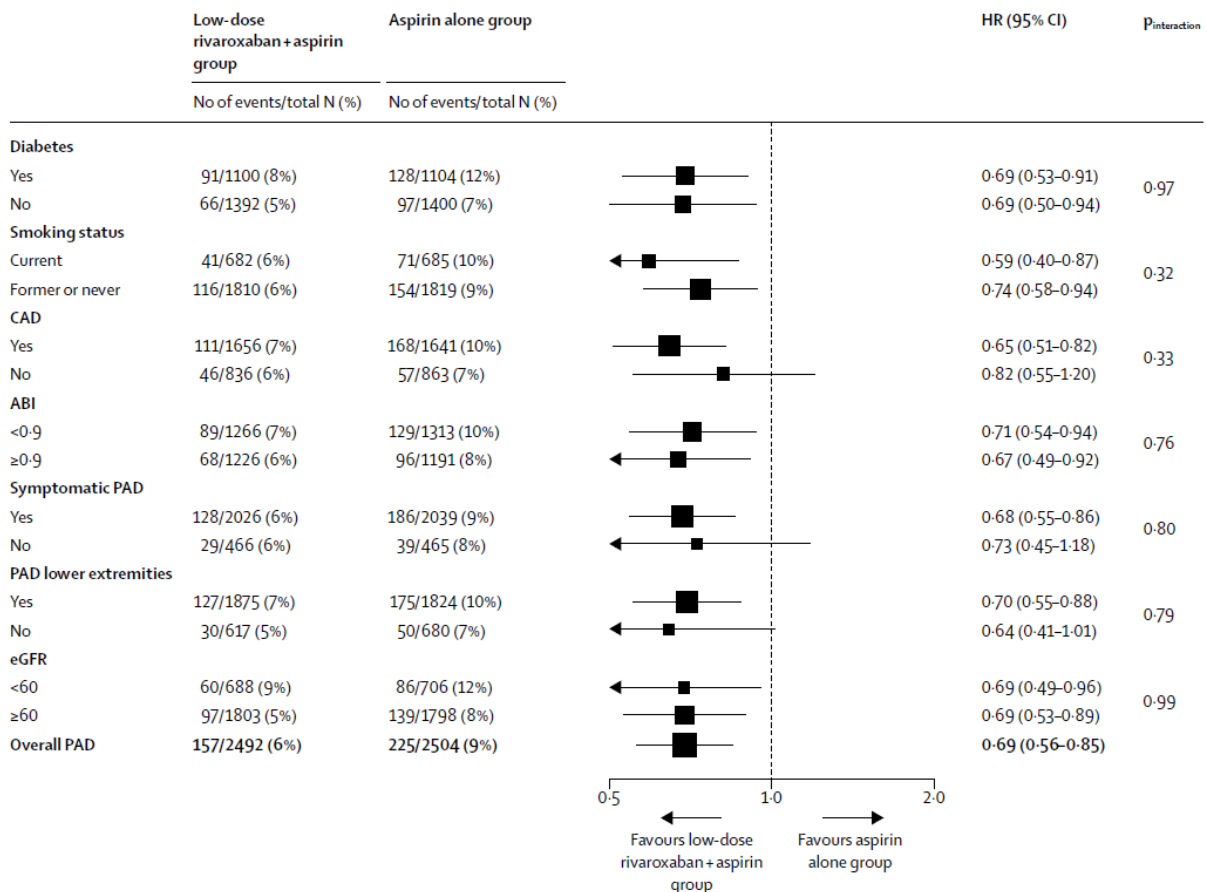
*Analiza w podgrupach dla pierwszorzędnego punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru lub zawału mięśnia sercowego; rozmiar kwadratu jest proporcjonalny do liczby zdarzeń. Strzałki wskazują, że nie pokazano granic przedziału ufności. Podgrupa oznaczona jako „Europa Zachodnia” obejmuje także uczestników z Izraela, Australii i Republiki Południowej Afryki.

Wpływ stosowania RYW w skojarzeniu z ASA w porównaniu z ASA w monoterapii na punkt końcowy obejmujący poważne zdarzenia CV i MALE, w tym amputację, był spójny we wszystkich analizowanych podgrupach chorych z PAD.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 34.

Analiza w podgrupach dla chorych z PAD kończyn dolnych lub chorobę tętnicy szyjnej dla punktu końcowego złożonego poważnych zdarzeń CV lub MALE, w tym amputacji – randomizowana część badania COMPASS



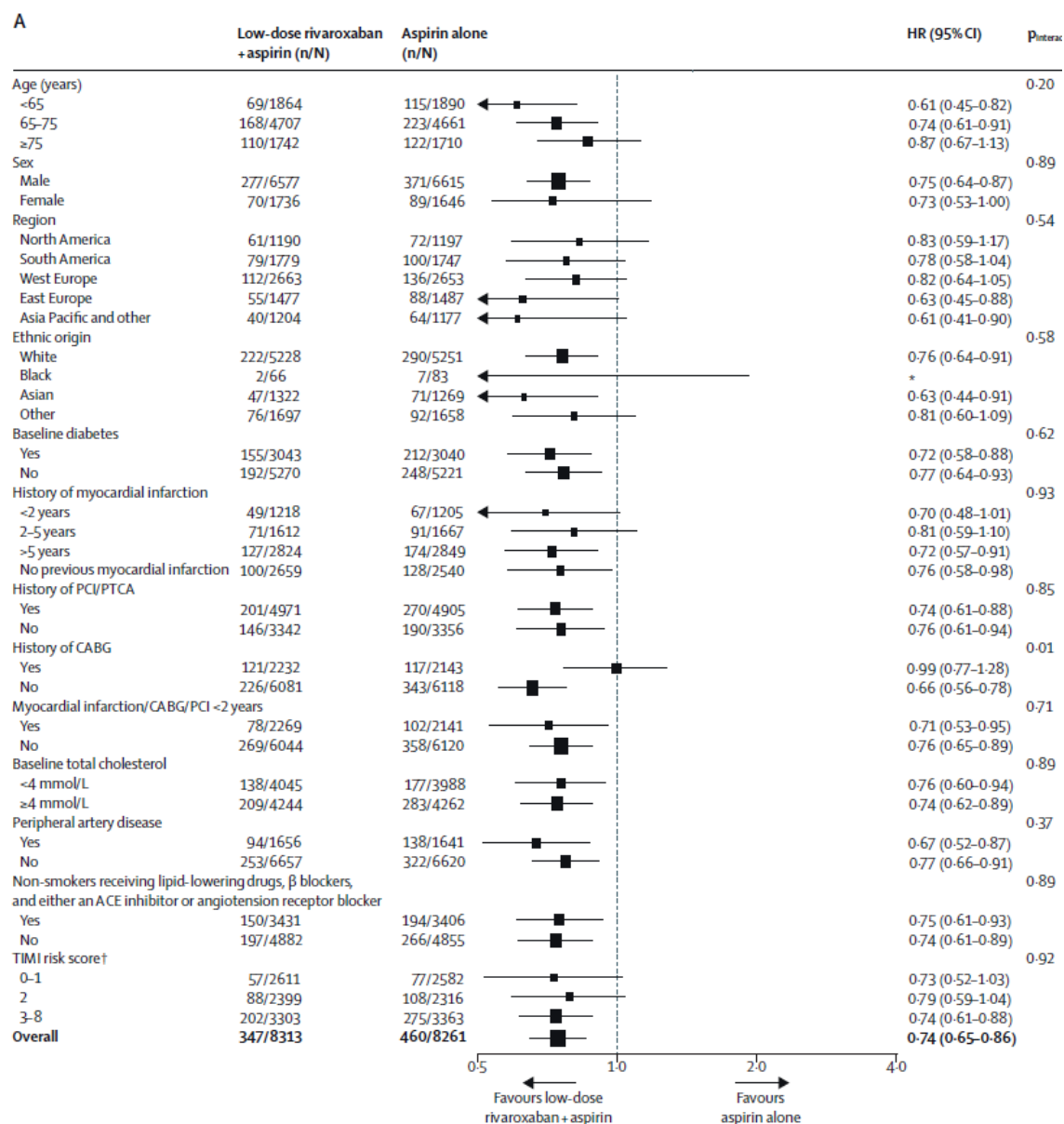
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Anand 2018)

Na rysunku poniżej przedstawiono wyniki analizy w podgrupach dla chorych z CAD dla pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu COMPASS. Wyniki były spójne w rozpatrywanych podgrupach dla pierwszorzędnego punktu końcowego dot. skuteczności.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 35.

Analiza w podgrupach dla chorych z CAD dla pierwszorzędnego punktu końcowego – zgon z przyczyn CV, udar lub MI – randomizowana część badania COMPASS



Źródło: badanie COMPASS (publikacja Connolly 2018)

Korzyść z leczenia RYW w zakresie śmiertelności była osiągnięta we wszystkich podgrupach chorych. Względny wpływ leczenia na śmiertelność był spójny we wszystkich podgrupach ryzyka, ale bezwzględne korzyści w zakresie śmiertelności były największe u osób o najwyższym ryzyku.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 36.

Analiza w podgrupach dla chorych leczonych RYW + ASA lub PLC + ASA dla zgonów – randomizowana część badania COMPASS

	Rivaroxaban Plus Aspirin (n = 9,152)		Aspirin Alone (n = 9,126)		Rivaroxaban Plus Aspirin vs Aspirin Alone		Absolute Risk Reduction, ^a Events Prevented per 1,000 Patients at 30 Months		NNT or NNH, at 30 Months
	Deaths/Patients	Annual Rate, %/y	Deaths/Patients	Annual Rate, %/y	HR (95% CI)	P Value for Interaction			
Overall	313/9,152 (3.4)	1.8	378/9,126 (4.1)	2.2	0.82 (0.71-0.96)		12.4	81	
Age						0.48			
<65 y	57/2,150 (2.7)	1.5	79/2,184 (3.6)	2.1	0.73 (0.52-1.03)		19.8	51	
≥65 y	256/7,002 (3.7)	1.8	299/6,942 (4.3)	2.2	0.84 (0.71-1.00)		10.8	93	
Vascular beds						0.85			
1	217/7,246 (3.0)	1.5	258/7,239 (3.6)	1.8	0.83 (0.69-1.00)		9.9	102	
≥2	96/1,906 (5.0)	2.7	120/1,887 (6.4)	3.4	0.80 (0.61-1.05)		21.5	47	
eGFR						0.69			
<60 mL/min	124/2,054 (6.0)	3.1	147/2,114 (7.0)	3.7	0.86 (0.68-1.09)		17.1	59	
≥60 mL/min	189/7,094 (2.7)	1.4	231/7,012 (3.3)	1.7	0.81 (0.67-0.98)		10.4	96	
Heart failure						0.05			
No	227/7,189 (3.2)	1.6	249/7,147 (3.5)	1.8	0.91 (0.76-1.09)		5.1	198	
Yes	86/1,963 (4.4)	2.5	129/1,979 (6.5)	3.7	0.66 (0.50-0.86)		5.2	23	
Diabetes						0.82			
No	166/5,704 (2.9)	1.5	197/5,652 (3.5)	1.8	0.84 (0.68-1.03)		8.2	122	
Yes	147/3,448 (4.3)	2.2	181/3,474 (5.2)	2.7	0.81 (0.65-1.00)		19.2	53	
Polyvascular disease, eGFR <60 mL/min, heart failure, or diabetes						0.79			
0 out of 4	54/2,981 (1.8)	0.9	58/2,952 (2.0)	1.0	0.93 (0.64-1.34)		4.2	236	
1 out of 4	119/3,631 (3.3)	1.7	136/3,601 (3.8)	2.0	0.86 (0.67-1.10)		4.8	211	
2 out of 4	95/1,936 (4.9)	2.6	120/1,941 (6.2)	3.3	0.79 (0.60-1.03)		25.0	40	
3 or 4 out of 4	45/604 (7.5)	4.1	64/632 (10.1)	5.5	0.73 (0.50-1.06)		53.9	19	

Podane wartości to n (%), chyba że wskazano inaczej. Odsetek roczny (ang. *annual rate*, %/r) to wskaźnik na 100 PY obserwacji. Bezwzględna redukcja ryzyka została obliczona na podstawie szacunków Kaplana-Meiera dla skumulowanego ryzyka po 30 miesiącach

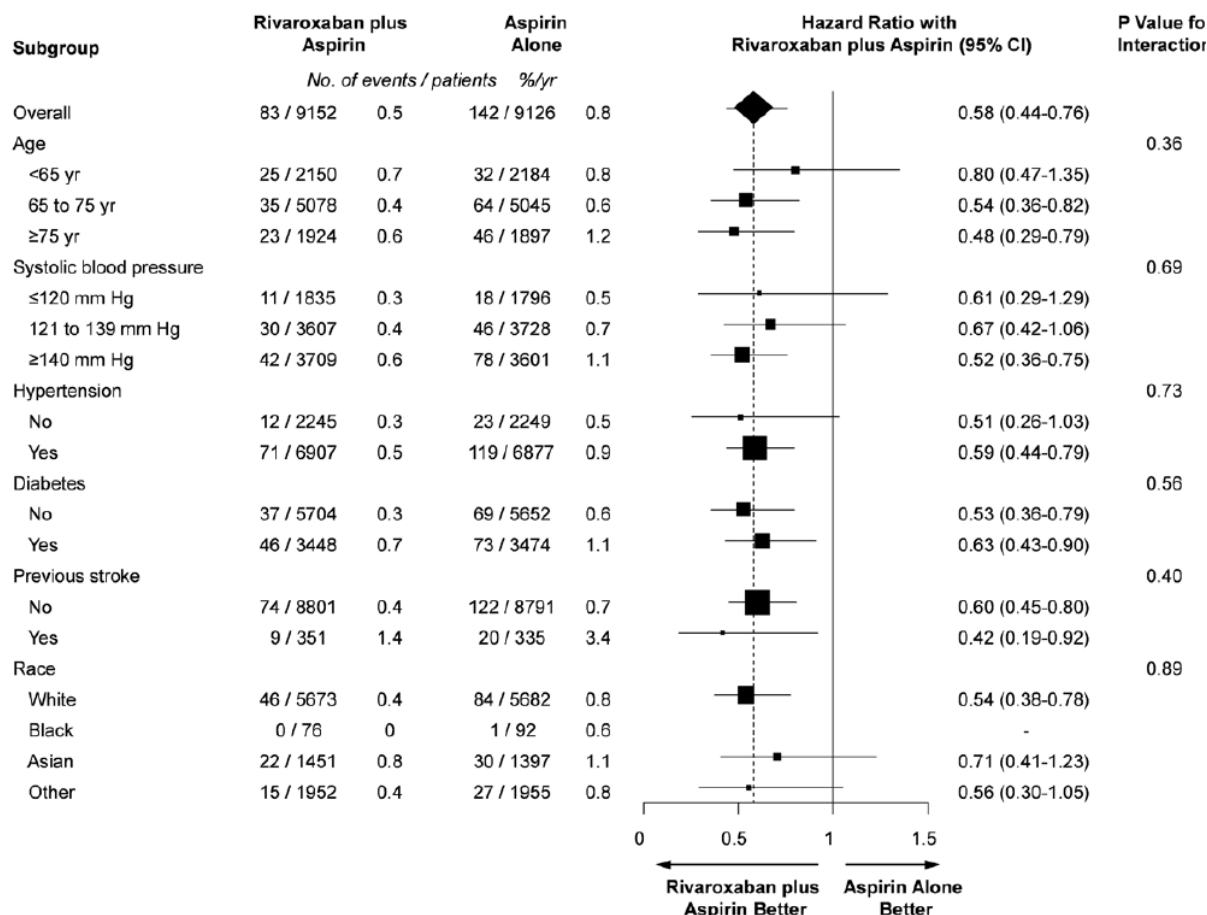
Źródło: badanie COMPASS (publikacja *Eikelboom 2021*)

W analizie wpływu RYW + ASA vs PLC + ASA na występowanie udaru w podgrupach zidentyfikowanych jako predyktory wystąpienia udaru w czasie badania zaobserwowano spójne wyniki we wszystkich podgrupach, bez istotnych interakcji między grupami leczenia.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 37.

Analiza w wybranych podgrupach dla chorych leczonych RYW + ASA lub PLC + ASA dot. względnego ryzyka udaru – randomizowana część badania COMPASS



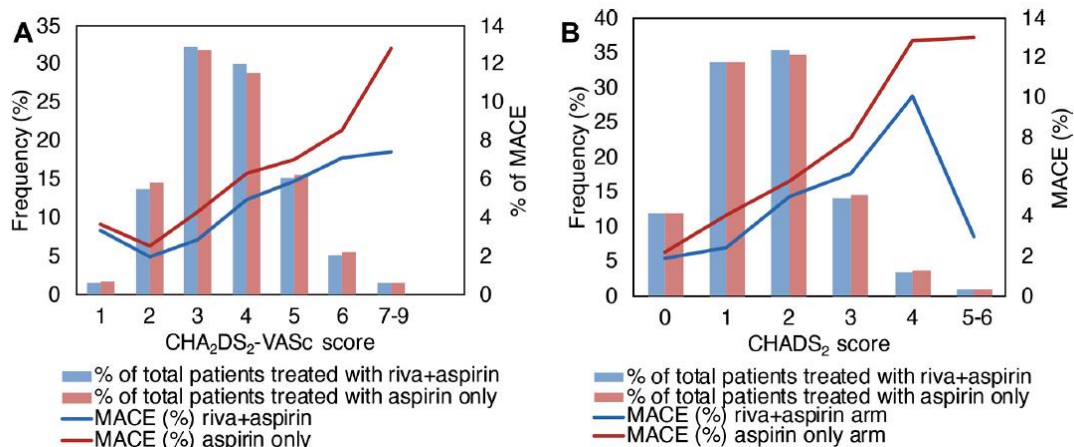
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Sharma 2019)

Rozkład wyników w skali CHA₂DS₂-VASc i CHADS₂ były podobne pomiędzy grupami RYW + ASA oraz PLC + ASA. Stwierdzono stopniowe zwiększenie częstości występowania zgonu z przyczyn CV, udaru lub MI (tj. MACE) wraz ze zwiększaniem się wyniku w skali CHA₂DS₂-VASc lub CHADS₂. Odnotowano zmniejszenie się odsetka zdarzeń MACE z podgrupy CHADS₂ 4 do 5–6, ale analiza ta jest ograniczona przez małą wielkość próby w podgrupie z wynikiem CHADS₂ 5–6 (N = 191) w porównaniu do znacznie większej wielkości próby w grupie z wynikiem CHADS₂ 3 (N = 2 643) i 4 (N = 660) oraz brak dowodów statystycznych na heterogeniczność.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 38.

Dystrybucja odsetków chorych z pierwszym zdarzeniem MACE wg wyniku zgodnie ze skalami CHA₂DS₂-VASc (A) i CHADS₂ (B) z podziałem na stosowane leczenie RYW + ASA lub PLC + ASA – randomizowana część badania COMPASS



Źródło: badanie COMPASS (publikacja Sen 2021)

W badaniu COMPASS, częstość występowania zdarzeń niedokrwiennych była niższa u chorych stosujących RYW + ASA w porównaniu z chorymi przyjmującymi ASA w monoterapii, niezależnie od liczby czynników ryzyka. Częstość zdarzeń niedokrwiennych była niższa przy korzystniejszym profilu czynników ryzyka, niezależnie od schematu leczenia przeciwzakrzepowego.

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego dot. skuteczności, bezwzględna redukcja częstości zdarzeń w grupie RYW + ASA w porównaniu z PLC + ASA wzrastała wraz z liczbą czynników ryzyka, od 0,27% rocznie (liczba potrzebna do wyleczenia [NNT=371] u chorych z nie więcej niż jednym niekorzystnym czynnikiem ryzyka, do 1,08% rocznie (NNT=92) u chorych z co najmniej czterema czynnikami ryzyka. Podobne wyniki uzyskano dla poszczególnych składników pierwszorzędnego punktu końcowego dot. skuteczności (dane nie zostały przedstawione w publikacji).

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 39.

Porównanie wpływu RYW + ASA oraz PLC + ASA na ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, udar lub MI) według kategorii czynników ryzyka – randomizowana część badania COMPASS*

	Rivaroxaban plus aspirin (n = 9152)		Aspirin alone (n = 9126)		Rivaroxaban plus aspirin vs aspirin alone	
	No. of first events/ patients (%)	Annual rate, %/year	No. of first events/ patients (%)	Annual rate, %/year	Hazard ratio (95% CI)	p Value
<i>Primary efficacy outcome: CV death, stroke, or myocardial infarction</i>						
Blood pressure control						0.84
Optimal	121/3256 (3.7)	2.0	156/3250 (4.8)	2.6	0.77 (0.61–0.97)	0.03
Good	79/2033 (3.9)	2.1	104/2117 (4.9)	2.6	0.79 (0.59–1.06)	0.12
Inadequate	126/2942 (4.3)	2.2	171/2821 (6.1)	3.2	0.69 (0.55–0.87)	0.002
Uncontrolled	53/920 (5.8)	3.0	65/937 (6.9)	3.7	0.81 (0.56–1.17)	0.26
Smoking						0.29
No current smoker	299/7208 (4.1)	2.2	374/7154 (5.2)	2.7	0.79 (0.68–0.92)	0.002
Current smoker	80/1944 (4.1)	2.3	122/1972 (6.2)	3.4	0.66 (0.50–0.88)	0.004
Total cholesterol						0.54
<150 mg/dl	138/3915 (3.5)	1.8	174/3824 (4.6)	2.4	0.76 (0.61–0.95)	0.02
150 to < 250 mg/dl	225/4895 (4.6)	2.4	293/4982 (5.9)	3.1	0.78 (0.65–0.92)	0.004
≥250 mg/dl	16/317 (5.0)	2.9	29/308 (9.4)	5.3	0.55 (0.30–1.02)	0.05
Diabetes						0.77
No	200/5704 (3.5)	1.8	257/5652 (4.5)	2.4	0.77 (0.64–0.93)	0.005
Yes	179/3448 (5.2)	2.7	239/3474 (6.9)	3.7	0.74 (0.61–0.90)	0.002
Body mass index						0.22
<20 kg/m ²	12/179 (6.7)	3.6	8/163 (4.9)	2.8	1.35 (0.55–3.30)	0.51
20 to < 25 kg/m ²	69/2044 (3.4)	1.8	105/2068 (5.1)	2.7	0.66 (0.49–0.90)	0.007
25 to < 30 kg/m ²	173/4045 (4.3)	2.3	199/3926 (5.1)	2.7	0.85 (0.69–1.04)	0.11
≥30 kg/m ²	120/2872 (4.2)	2.2	181/2963 (6.1)	3.2	0.66 (0.53–0.84)	0.0005
Physical activity						0.79
≥300 min-eq/wk	255/6837 (3.7)	1.9	348/6825 (5.1)	2.7	0.73 (0.62–0.86)	0.0001
150 to < 300 min-eq/wk	34/835 (4.1)	2.1	47/861 (5.5)	2.9	0.72 (0.46–1.12)	0.15
<150 min-eq/wk	84/1402 (6.0)	3.3	100/1381 (7.2)	4.0	0.81 (0.61–1.09)	0.16
Number of risk factors						0.86
0–1	48/1718 (2.8)	1.4	55/1680 (3.3)	1.7	0.84 (0.57–1.24)	0.39
2	87/2826 (3.1)	1.6	132/2904 (4.5)	2.4	0.68 (0.52–0.89)	0.005
3	133/2787 (4.8)	2.5	171/2730 (6.3)	3.3	0.75 (0.60–0.94)	0.01
4–6	100/1709 (5.9)	3.1	134/1735 (7.7)	4.2	0.74 (0.57–0.96)	0.02

*odsetki na rok to wskaźnik na 100 PY okresu obserwacji. Współczynniki ryzyka (95% CI) pozyskano ze stratyfikowanych modeli regresji proporcjonalnych hazardów Coxa. Wartości p pozyskano ze stratyfikowanych testów *log-rank*

Źródło: badanie COMPASS (publikacja *Vanassche 2020*)

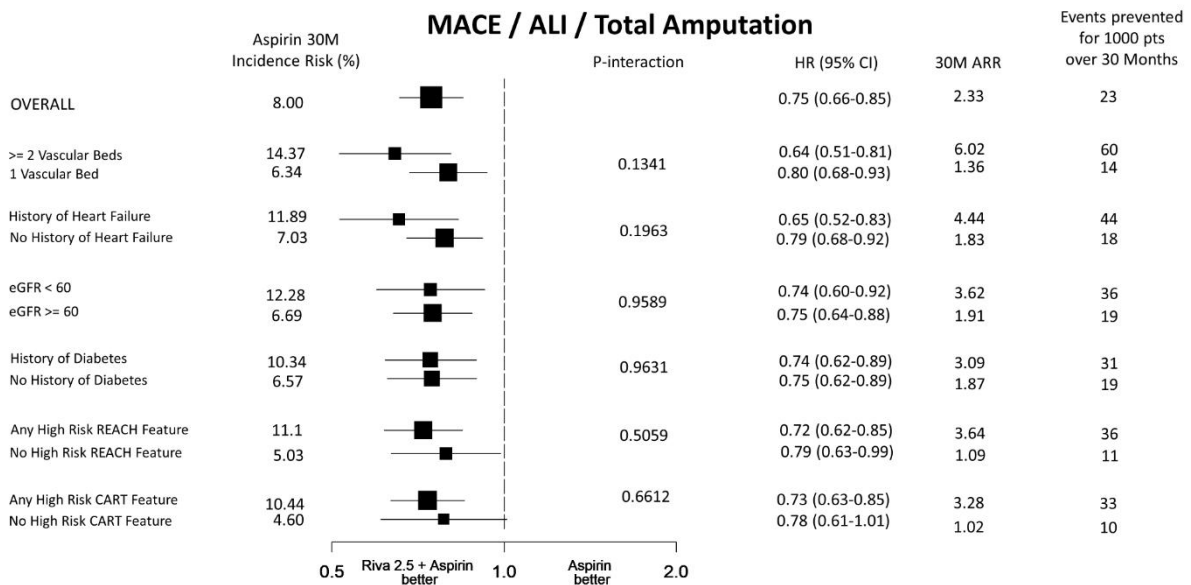
Biorąc pod uwagę wyższe ryzyko początkowe, oczekiwano, że bezwzględne redukcje ryzyka dot. punktu końcowego MACE/ALI/całkowitej amputacji osiągnięte wskutek zastosowania terapii RYW + ASA będą większe w podgrupach o wyższym ryzyku. Porównując chorych z zajętymi 2 lokalizacjami naczyniowymi w porównaniu z 1 lokalizacją naczyniową, bezwzględna redukcja ryzyka związana z zastosowaniem RYW wynosiła 6,02% w porównaniu z 1,36%, co przekłada się odpowiednio na 60 zdarzeń, którym udało się zapobiec w porównaniu z 14 takimi zdarzeniami na 1 000 chorych leczonych przez 30 miesięcy.

Podobna tendencja była obserwowana w pozostałych analizowanych podgrupach podwyższonego ryzyka – obecność HF, cukrzyca w wywiadzie oraz eGFR <60 ml/min predysponowało do większej bezwzględnej redukcji ryzyka niż w podgrupie bez tych czynników ryzyka.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 40.

Częstość występowania oraz bezwzględna różnica ryzyka MACE/ALI lub całkowitej amputacji w wybranych podgrupach chorych związanych z wysokim ryzykiem, stosujących RYW + ASA lub PLC + ASA



Źródło: badanie COMPASS (publikacja Anand 2019)

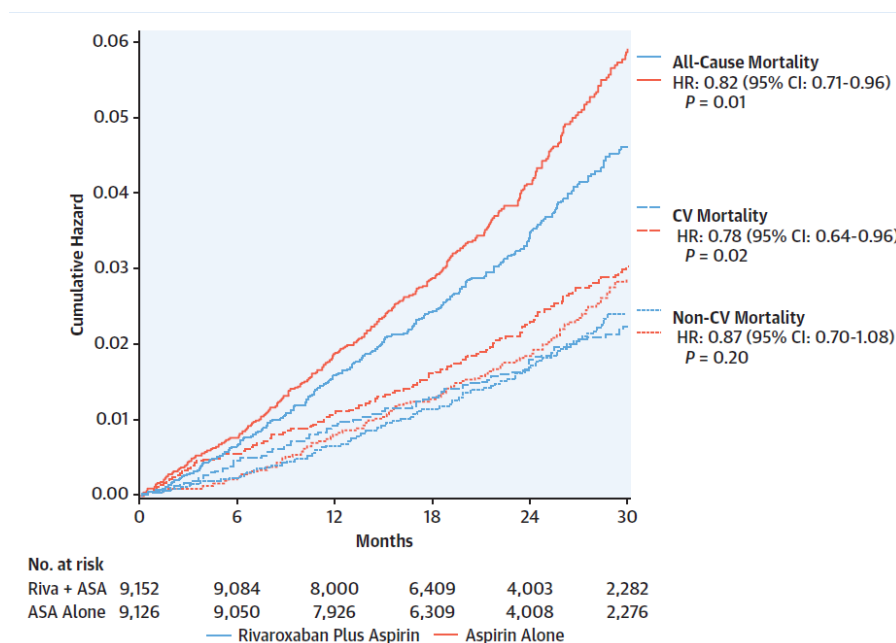
12.3.1.2. Krzywe Kaplana-Meiera i pozostałe dane

Skumulowane ryzyko dla punktów końcowych: śmiertelność, śmiertelność z przyczyn CV oraz śmiertelność z przyczyn innych niż CV było wyższe w grupie stosującej RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA, jednak statystycznie istotna różnica między grupami na korzyść RYW + ASA została osiągnięta dla zgonów z dowolnej przyczyny oraz zgonów z przyczyn CV.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 41.

Krzywe Kaplana-Meiera dot. skumulowanego ryzyka dla punktów końcowych: śmiertelność, śmiertelność z przyczyn CV oraz śmiertelność z przyczyn innych niż CV – randomizowana część badania **COMPASS**



Współczynniki ryzyka specyficzne dla przyczyny (HR; z 95% przedziałami ufności w nawiasach) oszacowano na podstawie analizy regresji proporcjonalnych hazardów Coxa, przy czym zgon niepowiązany stanowił zdarzenie konkurujące

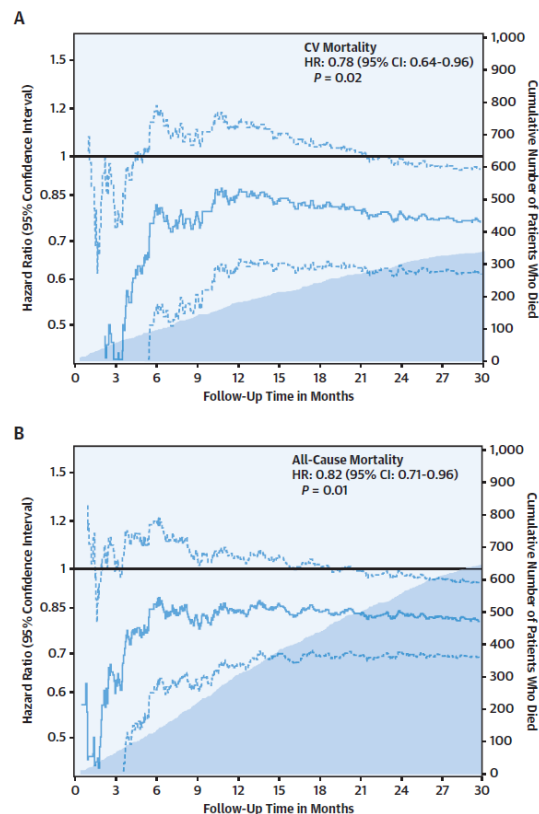
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Eikelboom 2021)

Współczynniki ryzyka dla zgonów z przyczyn CV i z dowolnej przyczyny były istotnie statystycznie niższe w przypadku stosowania leczenia RYW + ASA w porównaniu z PLC + ASA przez cały okres obserwacji.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 42.

Współczynniki ryzyka i 95% przedziały ufności dla wpływu RYW + ASA vs PLC + ASA na (A) śmiertelność z przyczyn CV i (B) śmiertelność z dowolnej przyczyny w zależności od czasu trwania obserwacji – randomizowana część badania COMPASS



Zacieniony obszar przedstawia liczbę chorych, u których odnotowano zgon

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Eikelboom 2021)

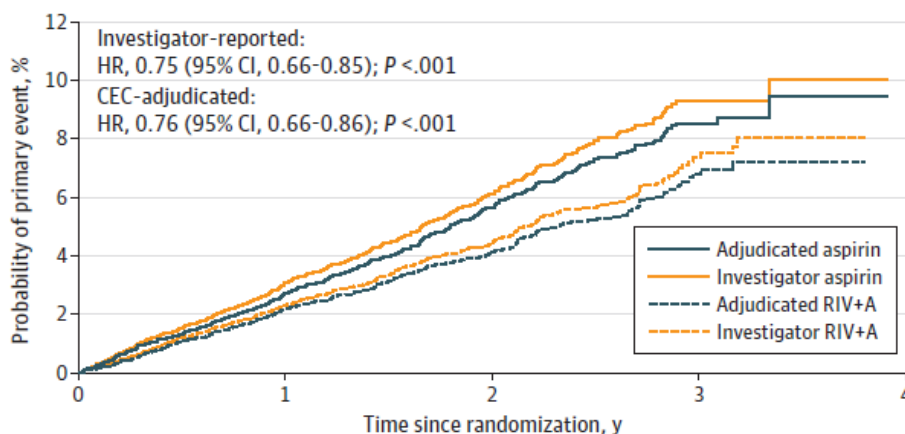
W porównaniu z chorymi leczonymi PLC + ASA, u chorych leczonych RYW + ASA odnotowano istotnie niższe wskaźniki wystąpienia punktu końcowego złożonego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego, zarówno zgodnie z analizą zdarzeń raportowanych przez badaczy, jak i ocenionych przez komitet ds. punktów końcowych (CEC).

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 43.

Zdarzenia raportowane przez badacza i zdarzenia orzeczone centralnie dot. pierwszorzędnego punktu końcowego związanego ze skutecznością, złożonego ze zgonu z przyczyn CV, udaru i MI

A Rivaroxaban plus aspirin vs aspirin monotherapy



No. at risk	0	1	2	3	4
Adjudicated aspirin	9152	7893	3896	650	
Investigator aspirin	9126	7784	3850	665	
Adjudicated RIV+A	9152	7904	3912	658	
Investigator RIV+A	9126	7808	3860	669	

Zdarzenia orzeczone centralnie są oznaczone kolorem niebieskim, natomiast zdarzenia raportowane przez badacza – pomarańczowym. Linia przerywana odnosi się do grupy RYW + ASA, natomiast ciągła – PLC + ASA

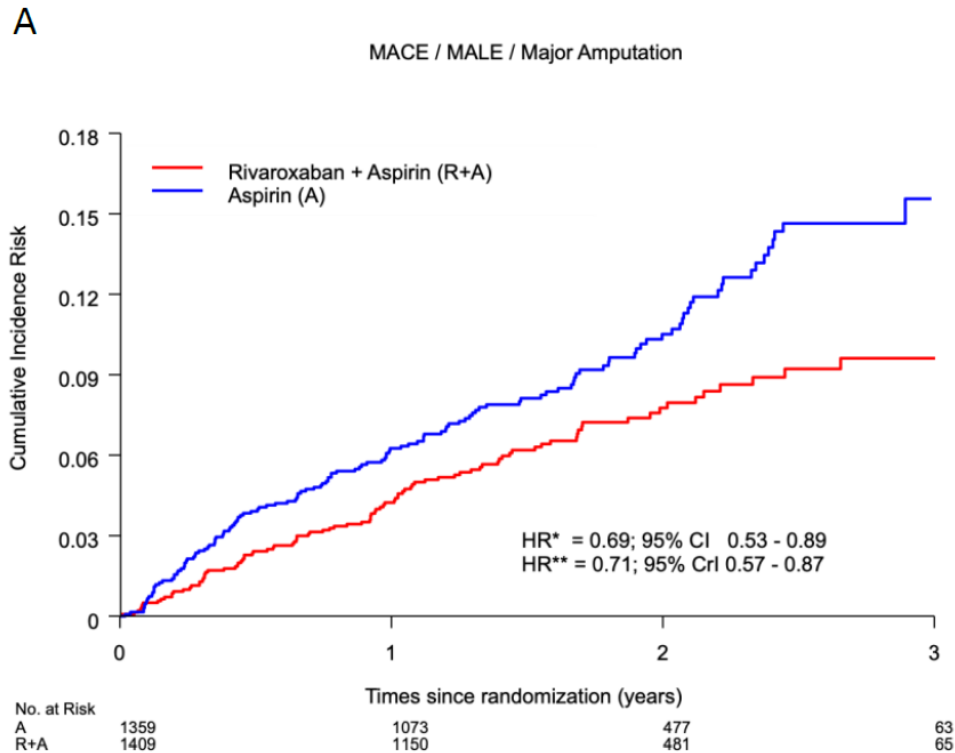
Źródło: badanie COMPASS (publikacja *Gaba 2022*)

Chorzy stosujący RYW + ASA charakteryzowali się statystycznie istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia MACE (MI, udaru lub zgonu z przyczyn CV), MALE (niedokrwienie kończyn o ciężkim stopniu nasilenia, prowadzące do interwencji oraz poważna amputacja naczyniowa) lub poważnej amputacji.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 44.

Skumulowana częstość wystąpienia MACE[^], MALE^{^^} lub poważnej amputacji w badaniu COMPASS



[^]MI, udaru lub zgonu z przyczyn CV

^{^^}niedokrwienie kończyn o ciężkim stopniu nasilenia, prowadzące do interwencji oraz poważna amputacja naczyniowa

*HR i CI zostały oszacowane z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa

**HR i przedziały wiarygodności zostały oszacowane z użyciem bayesowskiego modelowania hierarchicznego (ang. *shrinkage estimates HR [95% credible interval]*)

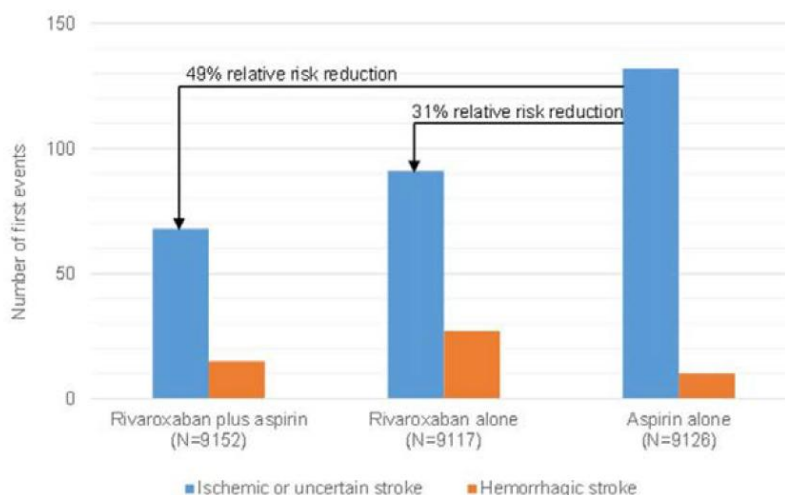
Źródło: badanie COMPASS (publikacja *Kaplovitch 2021*)

Zastosowanie RYW + ASA skutkuje redukcją względnego ryzyka związanego z udarem niedokrwienym lub niepewnym o 49% w porównaniu do monoterapii ASA.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 45.

Analiza liczby pierwszych zdarzeń wg typu udaru (niedokrwiennego lub niepewnego oraz krwotocznego) oraz redukcji względnego ryzyka dot. udarów w grupach stosujących RYW 2,5 mg bid + ASA, sam RYW oraz ASA w monoterapii – randomizowana część badania COMPASS



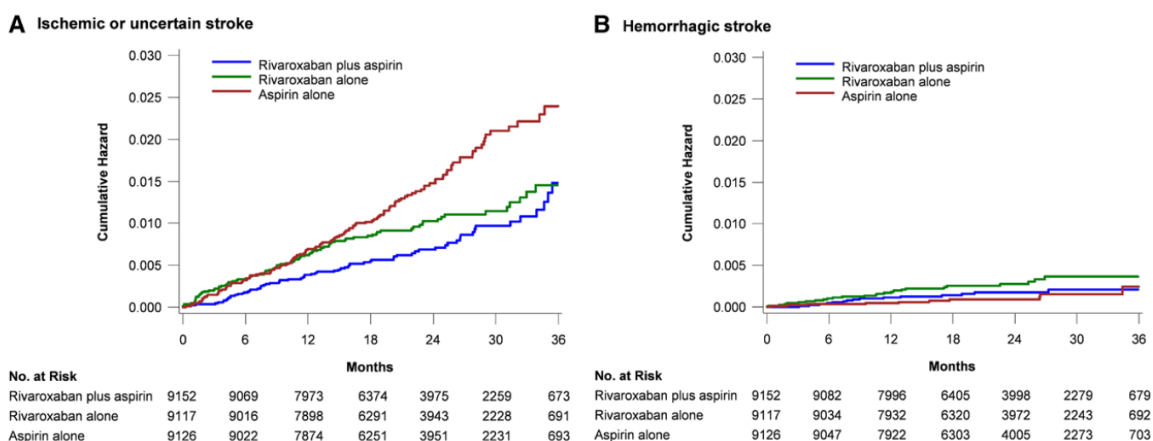
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Sharma 2019)

Krzywe Kaplana-Meiera nie wskazują na zwiększenie częstości występowania udaru krwotocznego po rozpoczęciu stosowania RYW + ASA w porównaniu do rozpoczęcia stosowania PLC + ASA. Skumulowana częstość występowania udaru niedokrwiennego lub niepewnego była niższa wśród chorych stosujących RYW + ASA vs PLC + ASA.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 46.

Skumulowane wskaźniki częstości występowania udaru niedokrwiennego lub niepewnego (A) oraz krwotocznego (B) przedstawione dla grup RYW + ASA oraz PLC + ASA – randomizowana część badania COMPASS



†Na podstawie szacunków Kaplana-Meiera dot. skumulowanego ryzyka po 30 mies.

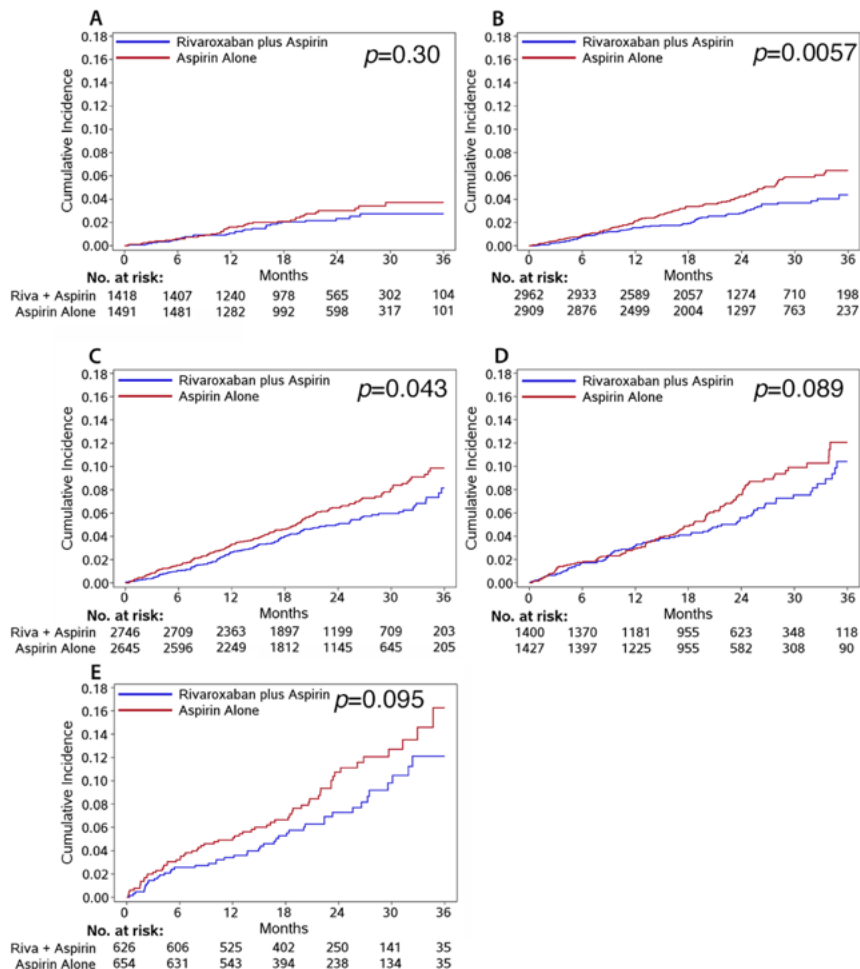
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Sharma 2019)

Skumulowane ryzyko wystąpienia MACE było najwyższe w przypadku chorych z wynikiem CHA₂DS₂-VASc ≥ 6 . Ryzyko wystąpienia MACE było niższe u chorych leczonych RYW + ASA w porównaniu z samą ASA. Statystycznie istotna redukcja ryzyka MACE związana ze stosowaniem RYW + ASA w porównaniu do samej ASA wystąpiła u chorych z wynikami CHADS₂ 3 oraz 4.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 47

Skumulowana częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych dla grup leczonych RYW + ASA w porównaniu z samą ASA, stratyfikowana według wyników w skali CHA₂DS₂-VASc: (A) 1–2 punkty; (B) 3 punkty; (C) 4 punkty; (D): 5 punktów; (E): 6–9 punktów*



*im wyższy wynik w skali CHA₂DS₂-VASc, tym wyższe ryzyko

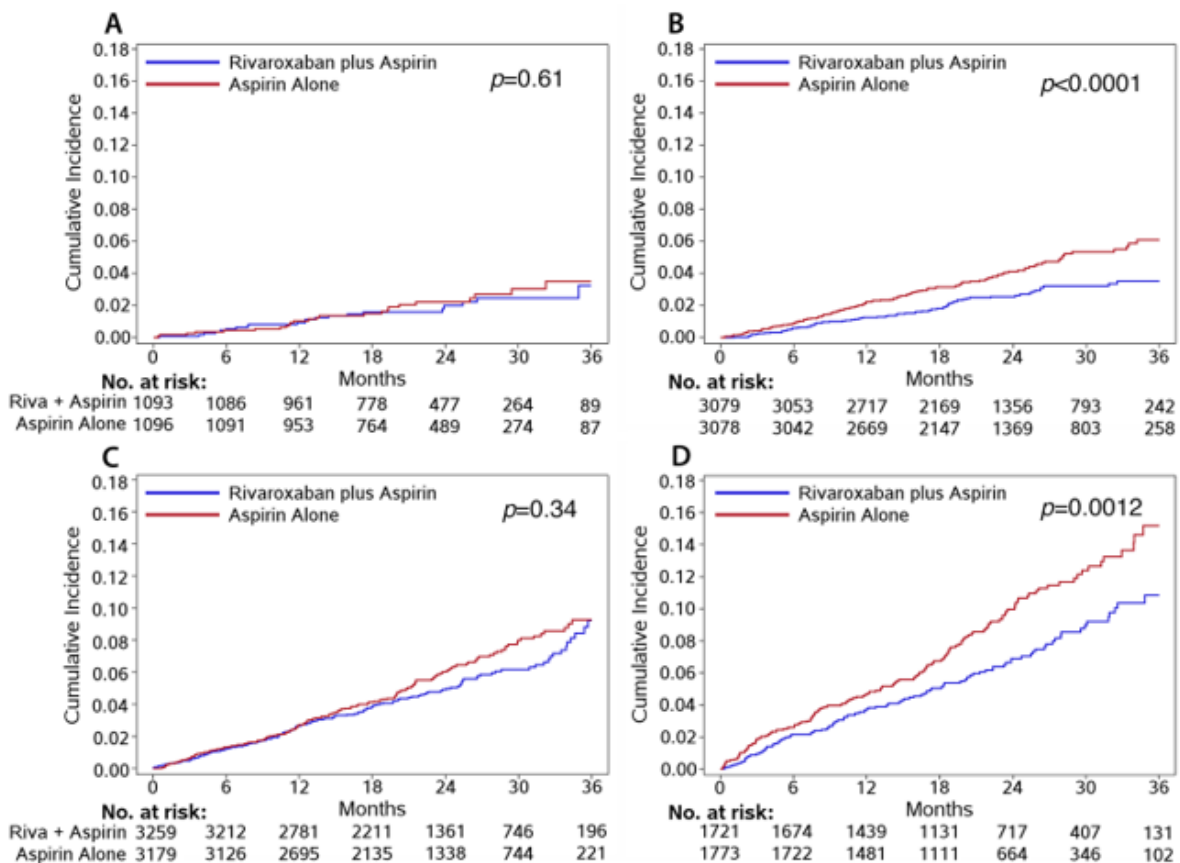
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Sen 2021)

Skumulowane ryzyko wystąpienia MACE było najwyższe w przypadku chorych z wynikiem CHADS₂ ≥3. Ryzyko wystąpienia MACE było niższe u chorych leczonych RYW + ASA w porównaniu z samą ASA, a największa istotna redukcja ryzyka w przypadku rywaroksabanu z ASA wystąpiła u chorych z wynikiem CHADS₂ ≥3. Statystycznie istotna różnica w częstości występowania MACE na korzyść RYW + ASA w porównaniu do samej ASA w czasie 36 mies. była obserwowana wśród chorych z wynikiem CHADS₂ 1 oraz ≥3.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 48

Skumulowana częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych dla chorych leczonych RYW + ASA w porównaniu z samą ASA, stratyfikowana według wyników CHADS₂: (A) 0 punktów; (B) 1 punkt; (C) 2 punkty; (D) 3–6 punktów*



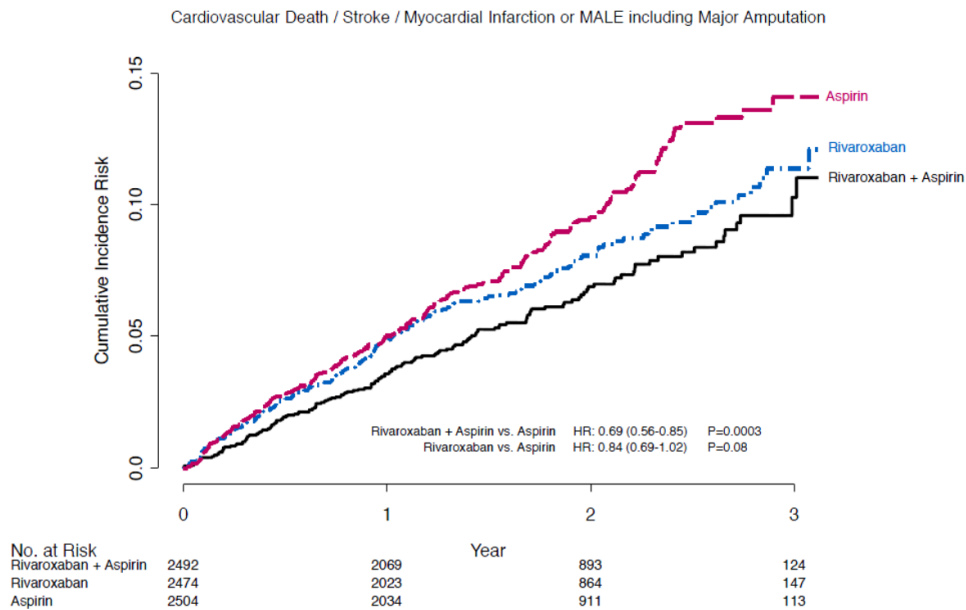
*im wyższy wynik w skali CHADS₂, tym wyższe ryzyko
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Sen 2021)

W czasie 3 lat obserwacji chorych z PAD (w tym chorobę tętnicy szyjnej), MACE lub MALE najczęściej występowało wśród chorych przyjmujących PLC + ASA, a rzadziej wśród chorych stosujących RYW 2,5 mg bid + ASA. Istotna statystycznie różnica w częstości występowania MACE lub MALE świadczy na korzyść interwencji wnioskowanej (p=0,0003).

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 49

Skumulowana częstość występowania MACE lub MALE, w tym poważnej amputacji wśród chorych z PAD (w tym chorobę tętnicy szyjnej) stosujących RYW 2,5 mg bid + ASA bądź PLC + ASA



Źródło: badanie COMPASS (publikacja Anand 2018)

Pierwszorzędowy punkt końcowy w grupie chorych wyłącznie z CAD (bez współistniejącego PAD) był najrzadziej obserwowany w grupie stosującej RYW + ASA. Krzywe oszacowań Kaplana-Meiera dla RYW + ASA oraz PLC + ASA zaczęły systematycznie rozdzielać się od mniej więcej 180. dnia badania, a prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia rosło szybciej w grupie PLC + ASA.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 50

Krzywe oszacowań Kaplana-Meiera dla ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego do daty globalnego zakończenia badania w populacji chorych wyłącznie z CAD (bez współistniejącego PAD)*

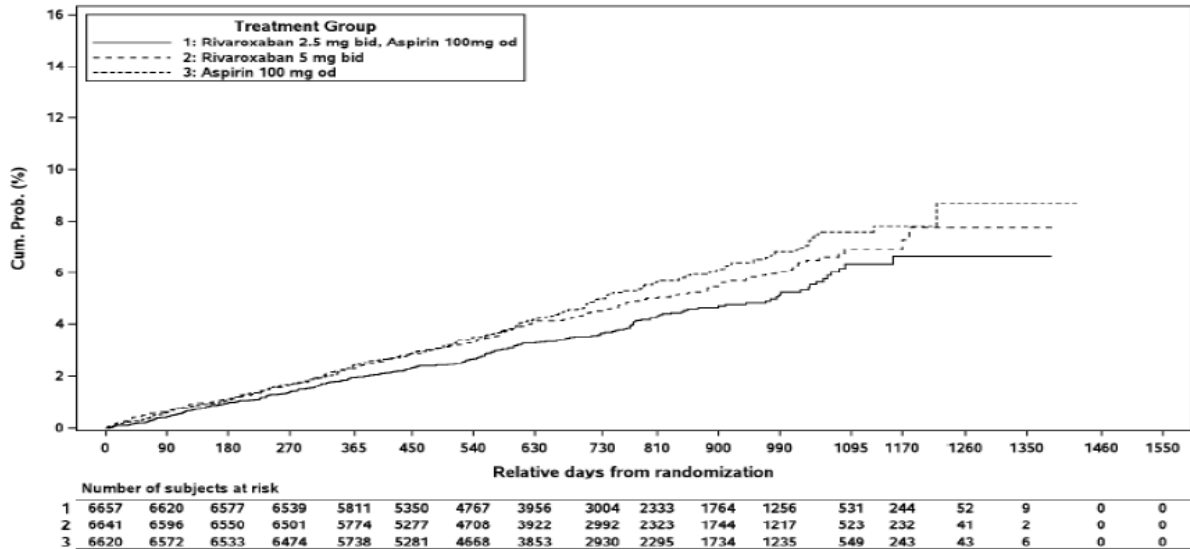


Figure displays unrefuted outcomes = outcome events meeting the definition in the event adjudication plan.
MI = myocardial infarction, CV = cardiovascular, bid = twice daily, od = once daily

*na rysunku przedstawiono dane dla niepodważalnych zdarzeń, zgodnych z planem orzekania zdarzeń w badaniu

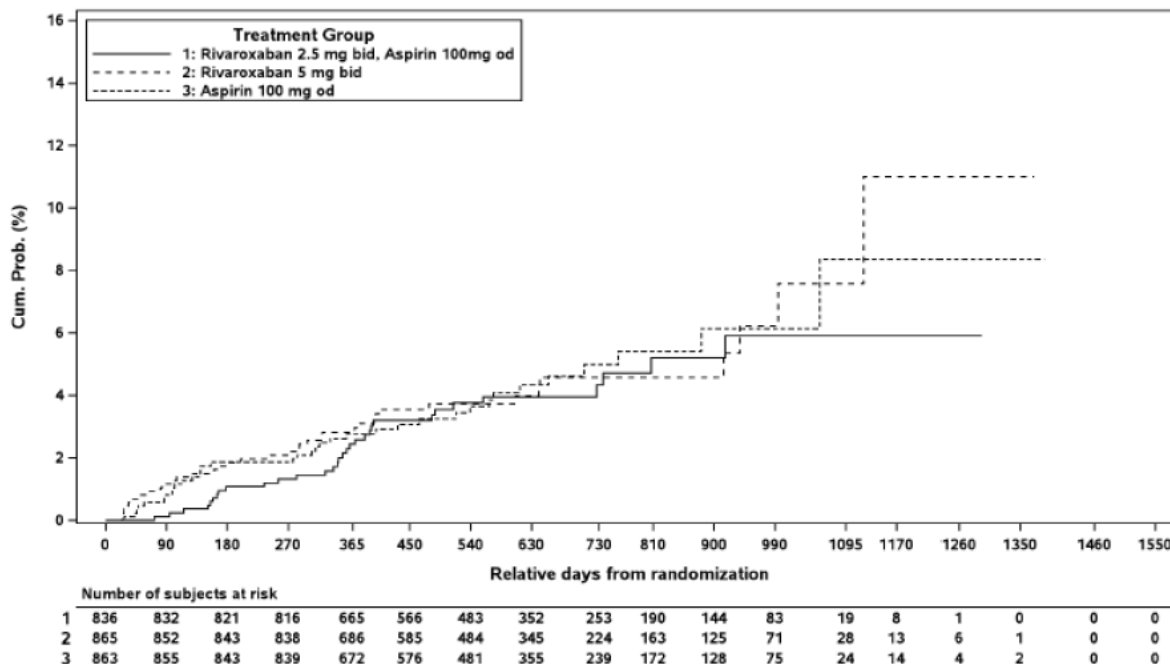
Źródło: badanie COMPASS (publikacja EMA EPAR 2018)

Pierwszorzędowy punkt końcowy w grupie chorych wyłącznie na PAD (bez współistniejącego CAD) był obserwowany podobnie często w analizowanych grupach, tj. RYW + ASA oraz PLC + ASA.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 51

Krzywe oszacowań Kaplana-Meiera dla ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego do daty globalnego zakończenia badania w populacji chorych wyłącznie na PAD (bez współistniejącego CAD)*



*na rysunku przedstawiono dane dla niepodważalnych zdarzeń, zgodnych z planem orzekania zdarzeń w badania

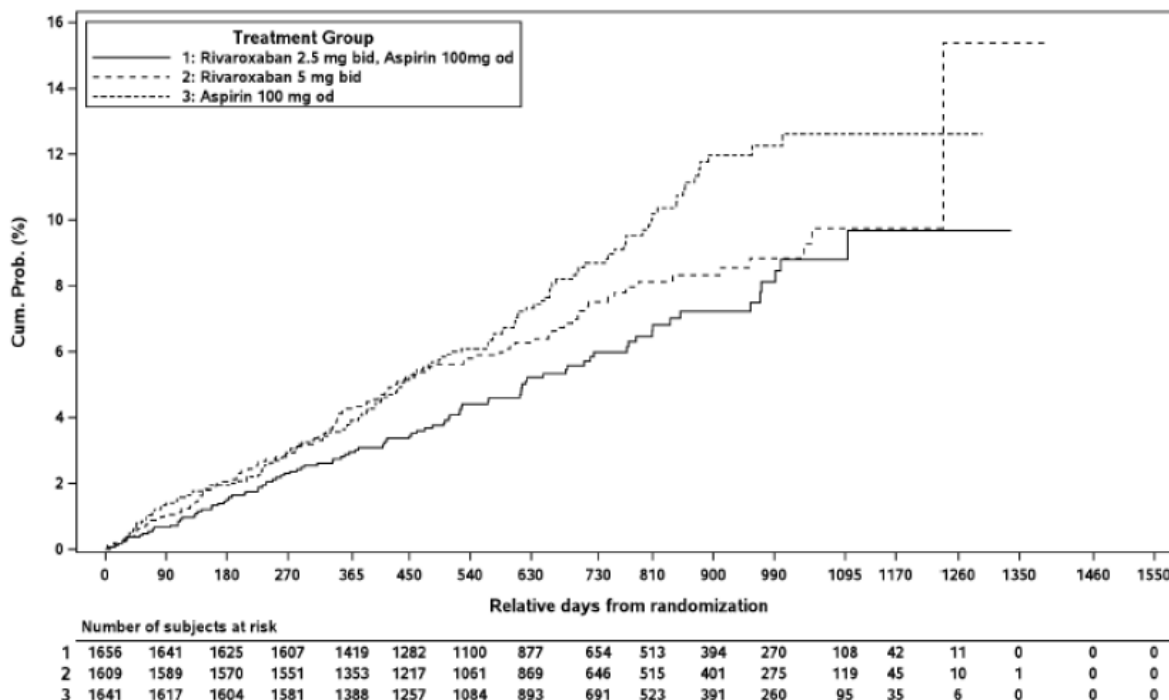
Źródło: badanie COMPASS (publikacja EMA EPAR 2018)

Pierwszorzędowy punkt końcowy w grupie chorych w populacji chorych wyłącznie na współistniejące CAD i PAD był najrzadziej obserwowany w grupie stosującej RYW + ASA. Krzywe oszacowań Kaplana-Meiera dla RYW + ASA oraz PLC + ASA zaczęły systematycznie rozdzielać się od we wczesnym etapie badania, a prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia rosło szybciej w grupie PLC + ASA.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 52

Krzywe oszacowań Kaplana-Meiera dla ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego do daty globalnego zakończenia badania w populacji chorych wyłącznie na współistniejące CAD i PAD*



*na rysunku przedstawiono dane dla niepodważalnych zdarzeń, zgodnych z planem orzekania zdarzeń w badaniu

Źródło: badanie COMPASS (publikacja EMA EPAR 2018)

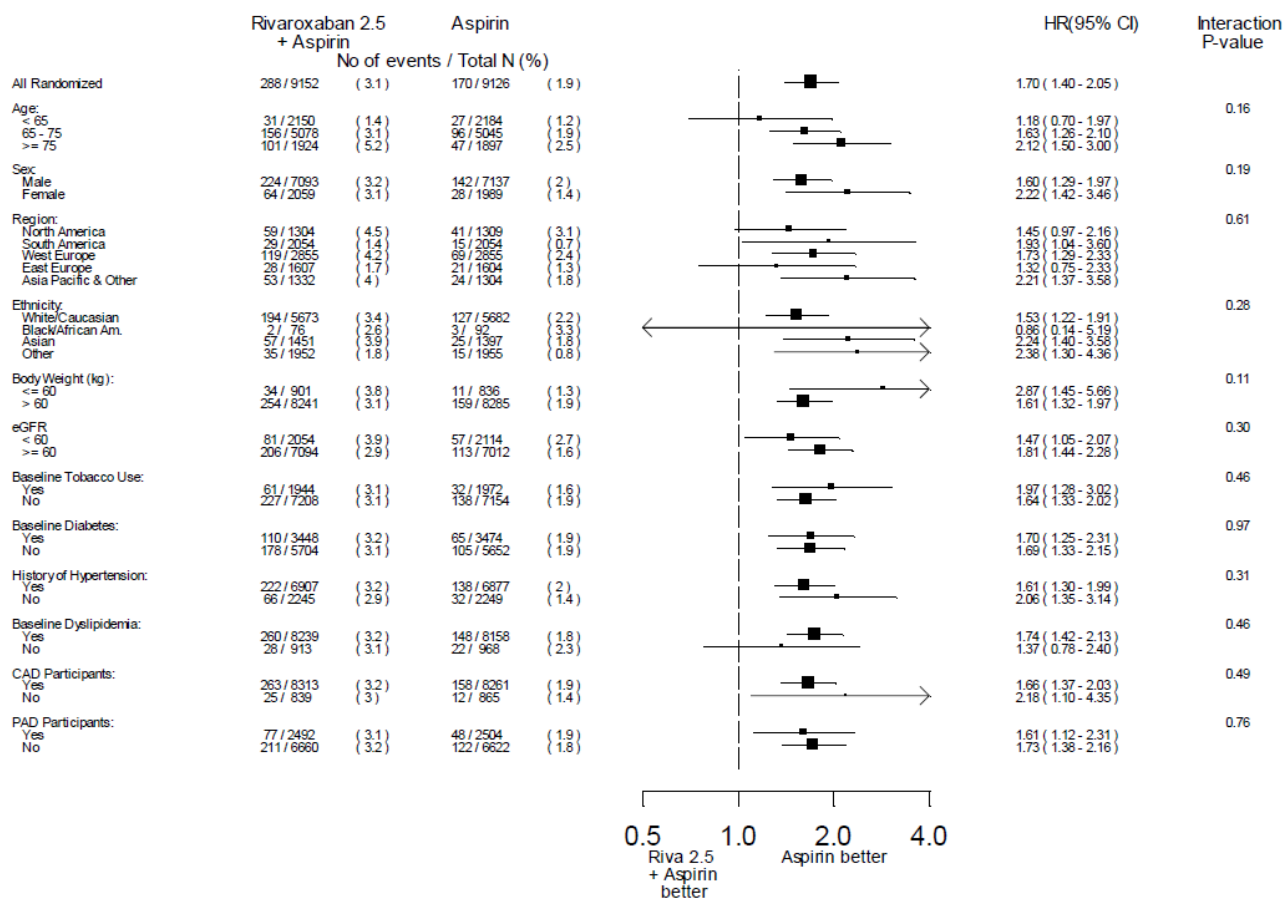
12.3.2. Ocena bezpieczeństwa

12.3.2.1. Analizy w podgrupach

Ciężkie krwawienia występowały częściej w grupie otrzymującej RYW+ASA w porównaniu do grupy otrzymującej PLC+ASA, niezależnie od analizowanej podgrupy. Nie zaobserwowano znaczących rozbieżności między analizami dla podgrup a analizą dla populacji ogólnej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 53.
Analiza w podgrupach dla poważnych krwawień – randomizowana część badania COMPASS

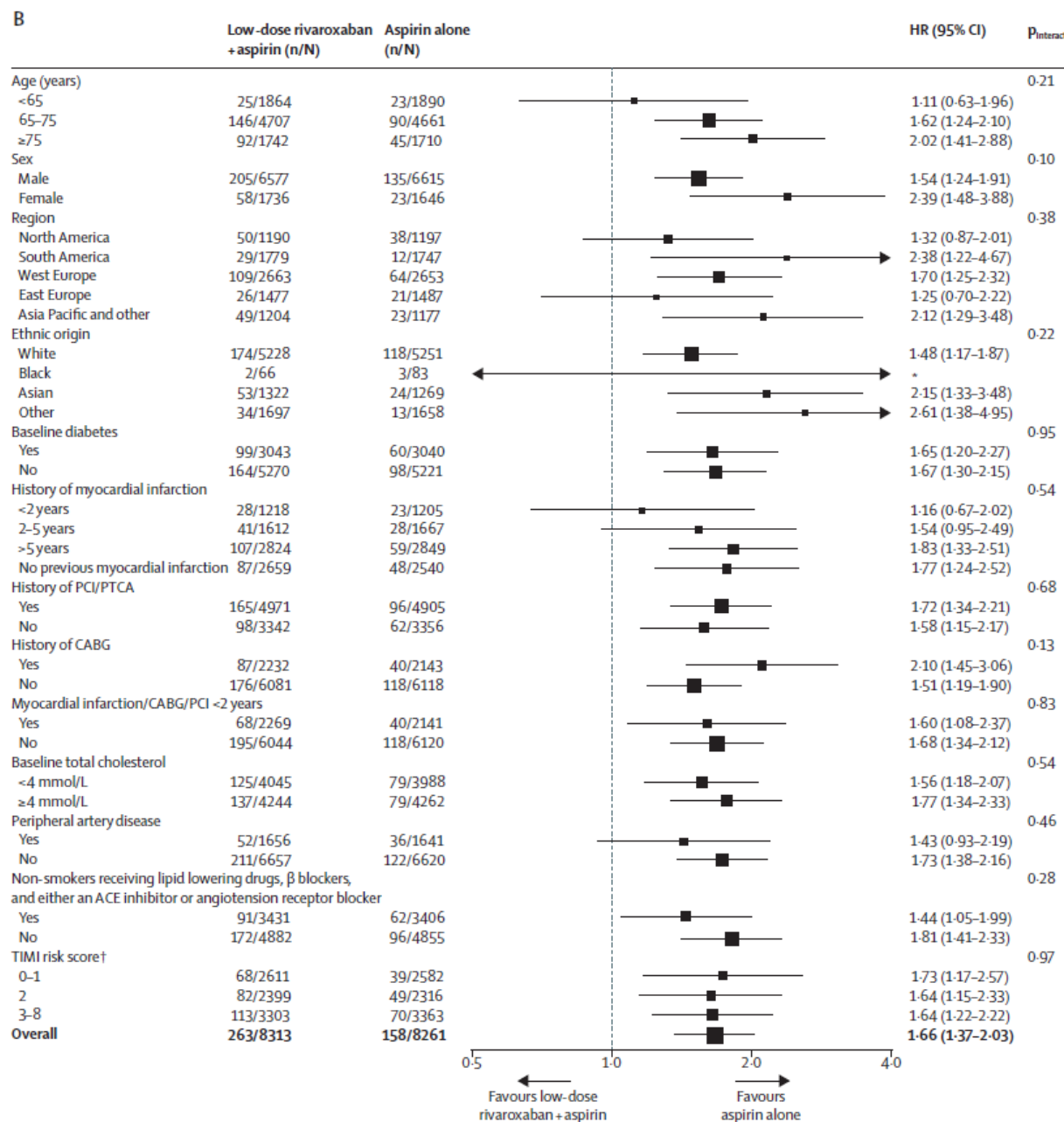


Źródło: badanie COMPASS (publikacja Eikelboom 2017)

Wyniki dla poważnego krwawienia były spójne z wynikami dla populacji ogólnej w różnych podgrupach chorych z CAD.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Rysunek 54.
Analiza w podgrupach dla chorych z CAD dla poważnego krwawienia – randomizowana część badania COMPASS



Źródło: badanie COMPASS (publikacja Connolly 2018)

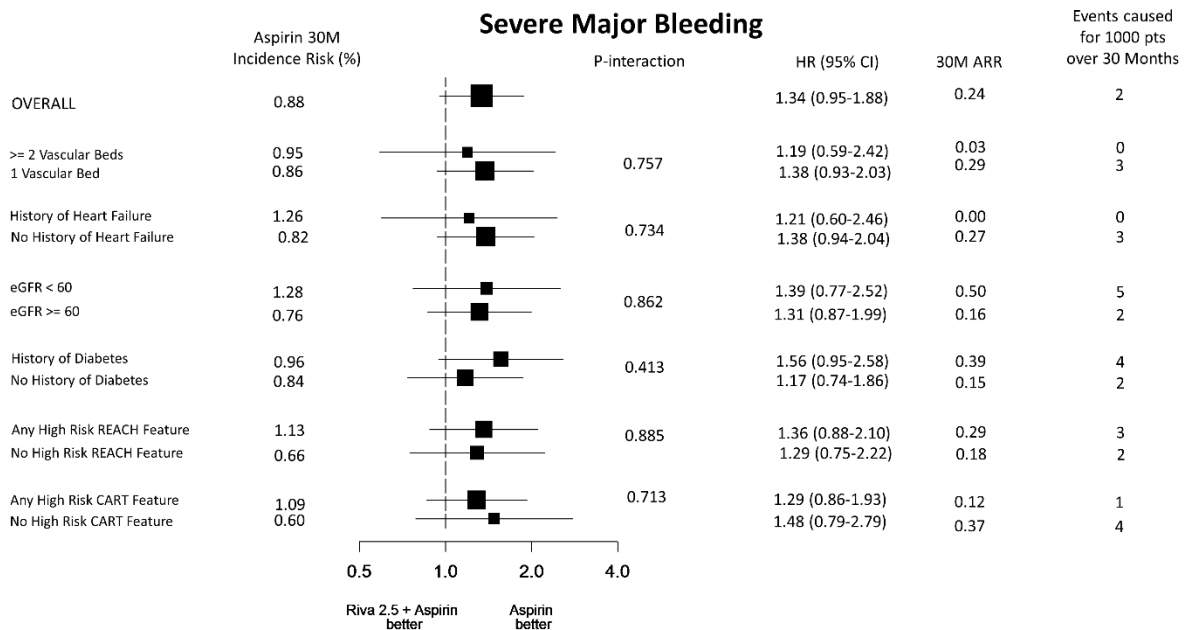
U chorych leczonych RYW + ASA obserwuje się bezwzględne zwiększenie ryzyka wystąpienia krwawień w porównaniu z chorymi leczonymi ASA + PLC. Jednak należy zauważyć, że w żadnej z analizowanych podgrup podwyższonego ryzyka nie zaobserwowano statystycznie

istotnej różnicy między badanymi grupami dla prawdopodobieństwa wystąpienia poważnego krwawienia.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Rysunek 55.

Częstość występowania oraz bezwzględna różnica ryzyka poważnego krwawienia o ciężkim stopniu nasilenia w wybranych podgrupach chorych związanych z wysokim ryzykiem, stosujących RYW + ASA lub PLC + ASA



Źródło: badanie COMPASS (publikacja Anand 2019)

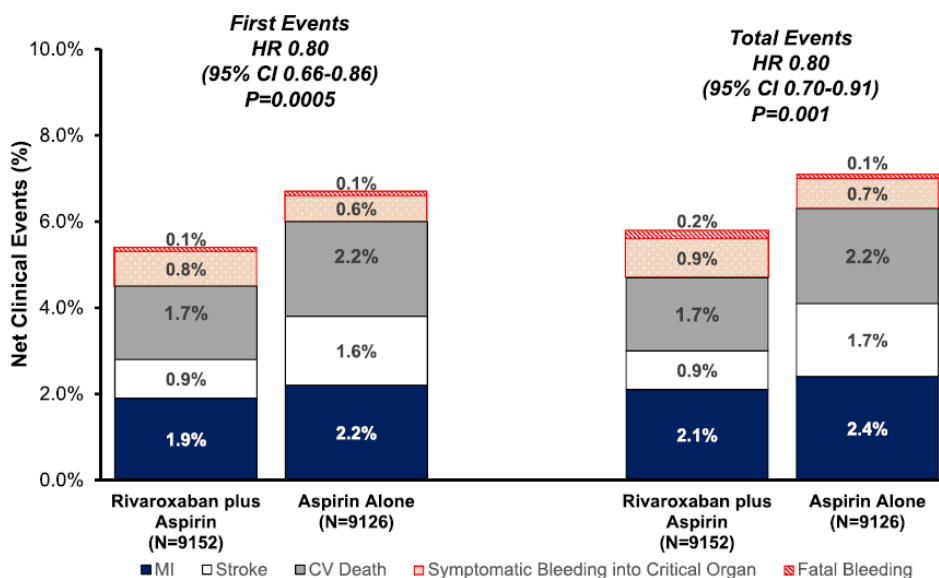
12.3.3. Korzyść kliniczna netto

W analizie korzyści klinicznej netto dla pierwszych i kolejnych zdarzeń uzyskano wyniki zbieżne z wcześniejszymi analizami – korzyść kliniczna netto była wyższa w grupie leczonej RYW + ASA niż w grupie PLC + ASA o 20%.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Rysunek 56.

Porównanie korzyści klinicznej netto* dla pierwszych i kolejnych zdarzeń dla chorych przyjmujących RYW + ASA i PLC + ASA – randomizowana część badania COMPASS



*wcześniej określony punkt końcowy związany z korzyścią kliniczną netto obejmował: MACE (MI, udar, zgon z przyczyn CV) i ciężkie krwawienia (objawowe krwawienie do narządu krytycznego, krwawienie prowadzące do zgonu)

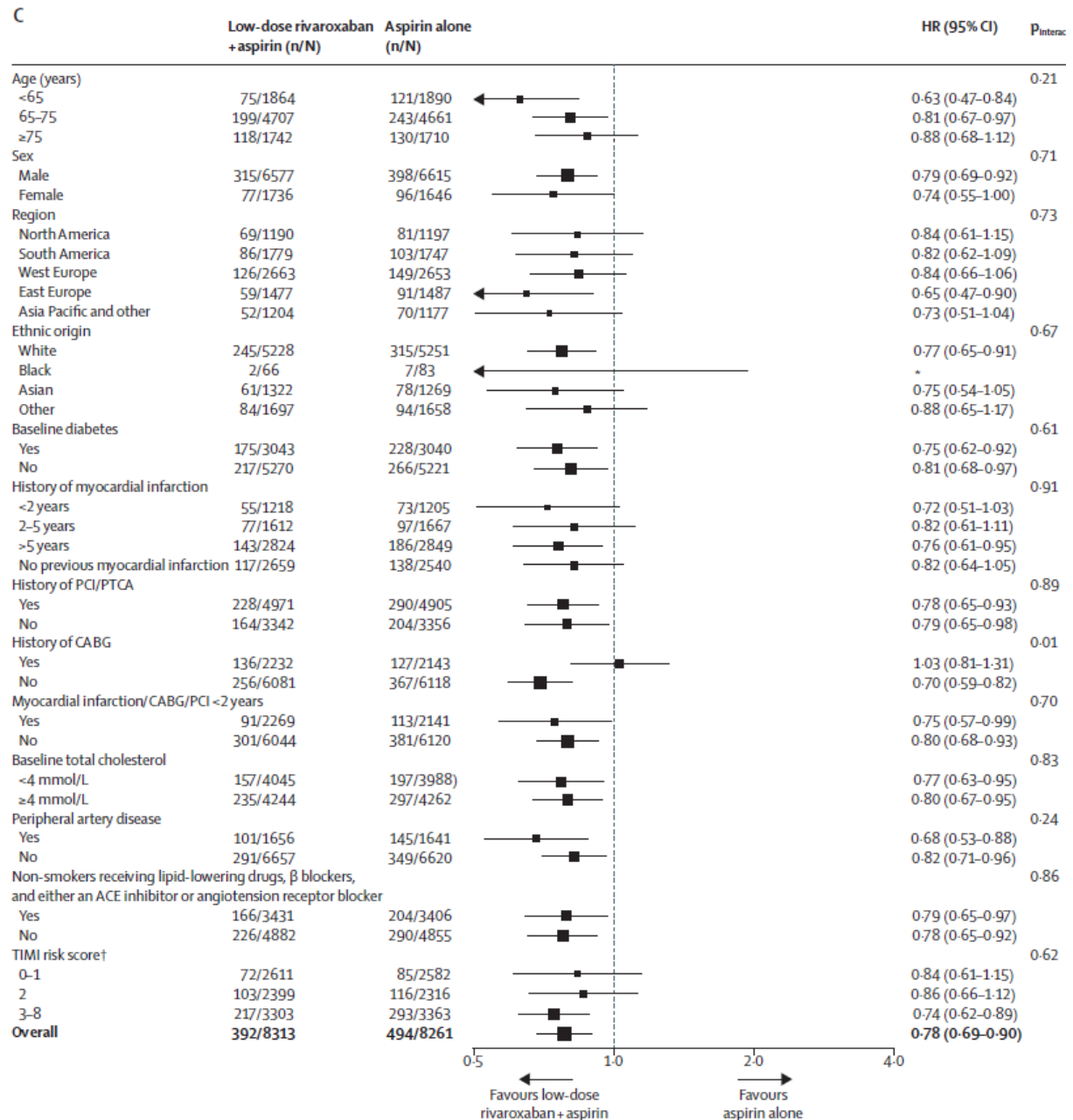
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Branch 2023)

12.3.3.1. Analizy w podgrupach

Wyniki dot. korzyści klinicznej netto były spójne w rozpatrywanych podgrupach chorych z CAD.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Rysunek 57.
Analiza w podgrupach dla chorych z CAD dla korzyści klinicznej netto – randomizowana część badania COMPASS



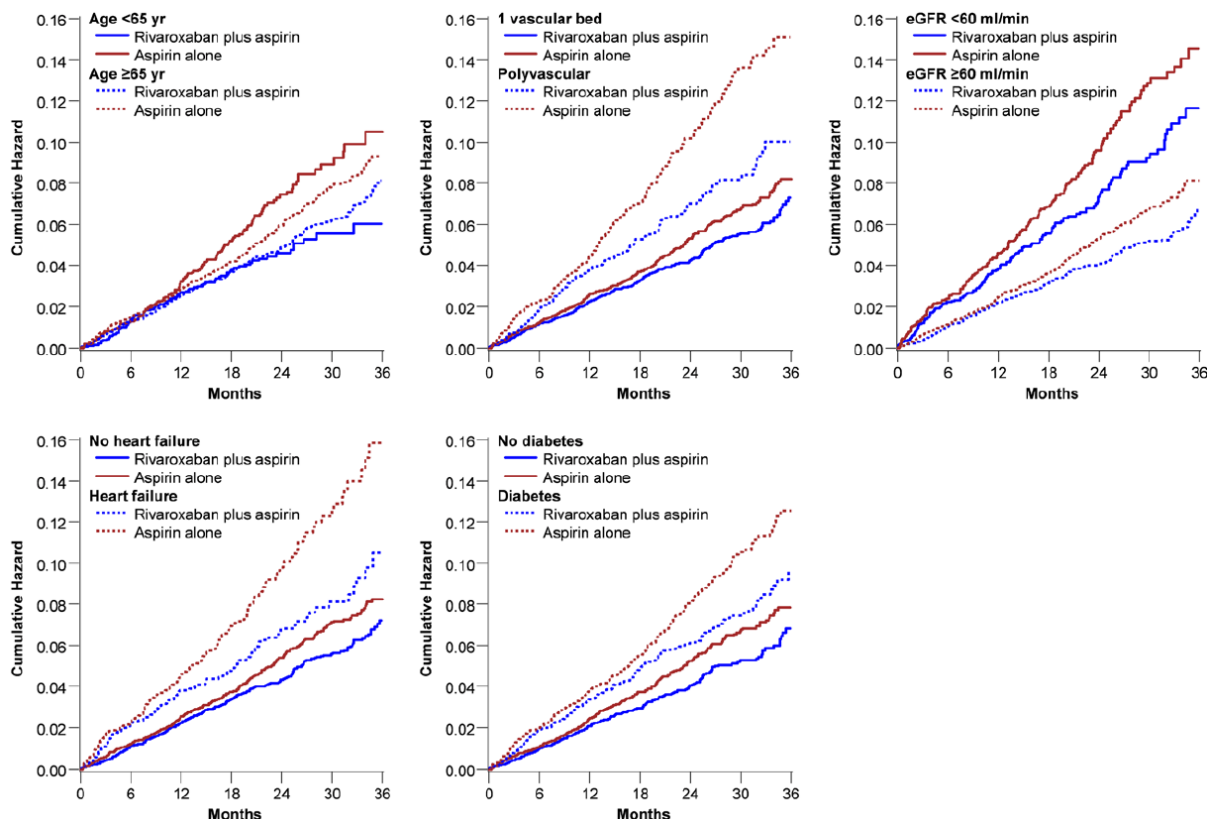
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Connolly 2018)

Krzywe Kaplana-Meiera u chorych wysokiego ryzyka rozdzieliły się wcześniej i wyraźniej wskazywały na korzyść ze stosowania RYW + ASA w porównaniu do całej populacji i nieprzerwanie, do końca trwania badania wskazywały na korzyść RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Rysunek 58.

Skumulowana częstość występowania korzyści klinicznej netto w wybranych podgrupach związanych z podwyższonym ryzykiem* – randomizowana część badania COMPASS



*(tj. wiek <65 r.ż. lub wiek ≥65 r.ż., 1 lokalizacja naczyniowa lub wiele lokalizacji naczyniowych, eGFR <60 ml/min lub ≥60 ml/min, brak lub obecność HF oraz brak lub obecność cukrzycy)

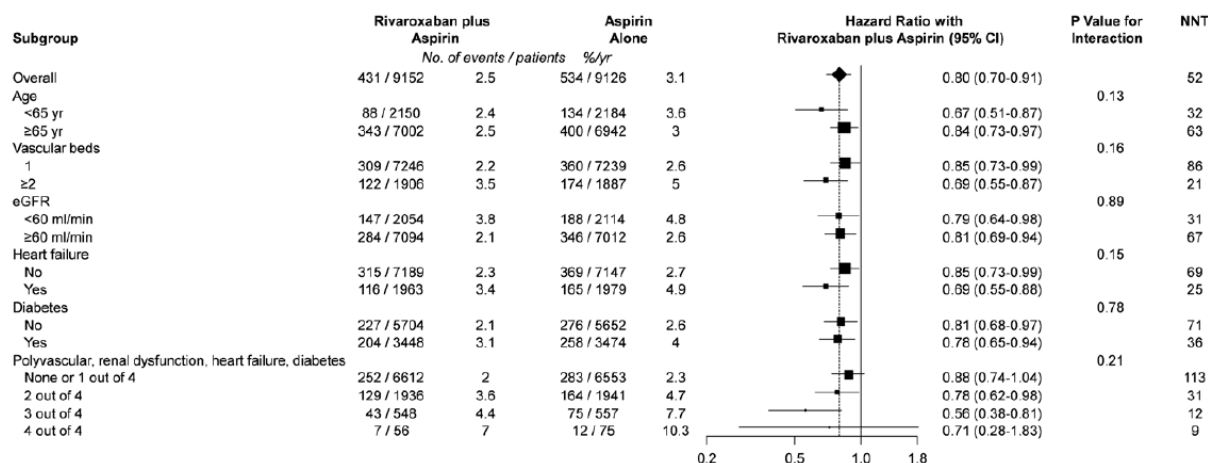
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Steffel 2020)

Nie zaobserwowano żadnej istotnej interakcji dot. względnego wpływu RYW + ASA w porównaniu PLC + ASA w żadnej z podgrup wysokiego ryzyka. W każdym przypadku obserwowano niższy HR w obecności cechy wysokiego ryzyka w porównaniu z brakiem tej cechy. Dodatkowe czynniki ryzyka miały efekt addytywny w zwiększaniu ARR i zmniejszaniu NNT. Gdy obecne były wszystkie 4 wybrane cechy wysokiego ryzyka (wielonaczyniowość, dysfunkcja pracy nerek, HF i cukrzyca), obserwowano ARR wynoszącą 3,4%/rok i NNT wynoszące 9 chorych po 30 miesiącach. U osób z 3 cechami wysokiego ryzyka NNT po 30 miesiącach wynosiło 12, a u osób z 2 cechami wysokiego ryzyka wynosiło 31. Z kolei u osób bez cech wysokiego ryzyka NNT wynosiło 113.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Rysunek 59.

Wskaźniki częstości występowania korzyści klinicznej netto w wybranych podgrupach związanych z wysokim ryzykiem – randomizowana część badania COMPASS



Źródło: badanie COMPASS (publikacja Steffel 2020)

W analizie podgrup, podobnie jak w przypadku ogólnej populacji w badaniu COMPASS, głównymi czynnikami wpływającymi na wyniki dot. korzyści klinicznej netto były zdarzenia związane ze skutecznością, szczególnie w podgrupach wysokiego ryzyka, przy niższych wskaźnikach krwawienia do narządu krytycznego i znacznie niższych częstościach krwawienia prowadzącego do zgonu.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Rysunek 60.

Wskaźniki częstości występowania korzyści klinicznej netto oraz składowych tego punktu końcowego w wybranych podgrupach wysokiego ryzyka – randomizowana część badania COMPASS

	Rivaroxaban plus Aspirin (N=9152)		Aspirin Alone (N=9126)		Rivaroxaban plus Aspirin vs. Aspirin Alone		Absolute Risk* Reduction (95% CI), events prevented / caused, per 1000 patients at 30 months	NNT+/ NNH
	No. of first events / patients (%)	Annual rate, %/yr	No. of first events / patients (%)	Annual rate, %/yr	Hazard Ratio (95% CI)	P value		
Age <65 years								
Net clinical benefit outcome	88 / 2150 (4.1)	2.4	134 / 2184 (6.1)	3.6	0.67 (0.51-0.87)	0.003	-31.5 (-51.8 to -11.1)	32
Cardiovascular death	29 / 2150 (1.3)	0.8	53 / 2184 (2.4)	1.4	0.56 (0.35-0.87)	0.01	-20.8 (-33.4 to -8.1)	49
Stroke	25 / 2150 (1.2)	0.7	32 / 2184 (1.5)	0.8	0.80 (0.47-1.35)	0.40	-4.8 (-17.5 to 7.8)	207
Myocardial infarction	34 / 2150 (1.6)	0.9	51 / 2184 (2.3)	1.3	0.67 (0.43-1.03)	0.07	-8.5 (-22.3 to 5.2)	117
Fatal bleeding	2 / 2150 (<0.1)	0.05	0 / 2184 (0)	0	-	-	-	-
Symptomatic bleeding into critical organ	14 / 2150 (0.7)	0.4	11 / 2184 (0.5)	0.3	1.30 (0.59-2.86)	0.52	1.3 (-4.1 to 6.6)	790
Age ≥65 years								
Net clinical benefit outcome	343 / 7002 (4.9)	2.5	400 / 6942 (5.8)	3.0	0.84 (0.73-0.97)	0.02	-16.1 (-26.6 to -5.5)	63
Cardiovascular death	131 / 7002 (1.9)	0.9	150 / 6942 (2.2)	1.1	0.86 (0.68-1.09)	0.21	-5.3 (-12.0 to 1.5)	191
Stroke	58 / 7002 (0.8)	0.4	110 / 6942 (1.6)	0.8	0.52 (0.38-0.71)	<0.0001	-12.0 (-17.4 to -6.5)	84
Myocardial infarction	144 / 7002 (2.1)	1.1	154 / 6942 (2.2)	1.1	0.92 (0.74-1.16)	0.49	-3.4 (-10.4 to 3.3)	295
Fatal bleeding	13 / 7002 (0.2)	0.09	10 / 6942 (0.1)	0.07	1.29 (0.56-2.93)	0.55	0.1 (-2.1 to 2.3)	9800
Symptomatic bleeding into critical organ	59 / 7002 (0.8)	0.4	42 / 6942 (0.6)	0.3	1.39 (0.93-2.06)	0.10	3.1 (-1.0 to 7.2)	324
Age <75 years								
Net clinical benefit outcome	300 / 7228 (4.2)	2.2	393 / 7229 (5.4)	2.9	0.76 (0.65-0.88)	0.0003	-19.5 (-29.6 to -9.5)	52
Cardiovascular death	97 / 7228 (1.3)	0.7	142 / 7229 (2.0)	1.0	0.68 (0.53-0.88)	0.003	-9.5 (-15.6 to -3.5)	105
Stroke	60 / 7228 (0.8)	0.4	96 / 7229 (1.3)	0.7	0.62 (0.45-0.86)	0.004	-8.2 (-13.5 to -2.9)	122
Myocardial infarction	131 / 7228 (1.8)	1.0	162 / 7229 (2.2)	1.2	0.81 (0.64-1.01)	0.06	-5.6 (-12.3 to 1.1)	178
Fatal bleeding	10 / 7228 (0.1)	0.07	9 / 7229 (0.1)	0.07	1.12 (0.46-2.76)	0.80	-0.4 (-8.1 to 1.7)	2593
Symptomatic bleeding into critical organ	57 / 7228 (0.8)	0.4	40 / 7229 (0.6)	0.3	1.43 (0.95-2.14)	0.08	2.5 (-1.1 to 6.2)	393
Age ≥75 years								
Net clinical benefit outcome	131 / 1924 (6.8)	3.5	141 / 1897 (7.4)	3.9	0.90 (0.71-1.14)	0.38	-19.3 (-42.5 to 3.9)	52
Cardiovascular death	63 / 1924 (3.3)	1.6	61 / 1897 (3.2)	1.6	1.00 (0.70-1.43)	0.99	-4.2 (-20.5 to 12.1)	238
Stroke	23 / 1924 (1.2)	0.6	46 / 1897 (2.4)	1.2	0.48 (0.29-0.79)	0.003	-19.0 (-31.8 to -6.2)	53
Myocardial infarction	47 / 1924 (2.4)	1.2	43 / 1897 (2.3)	1.2	1.07 (0.71-1.63)	0.73	-1.3 (-14.8 to 12.3)	782
Fatal bleeding	5 / 1924 (0.3)	0.1	1 / 1897 (<0.1)	0.03	4.82 (0.56-41.2)	0.11	3.0 (-1.1 to 7.1)	337
Symptomatic bleeding into critical organ	16 / 1924 (0.8)	0.4	13 / 1897 (0.7)	0.3	1.20 (0.58-2.49)	0.63	3.0 (-6.2 to 12.1)	337
Arterial vascular bed								
Net clinical benefit outcome	309 / 7246 (4.3)	2.2	360 / 7239 (5.0)	2.6	0.85 (0.73-0.99)	0.03	-11.7 (-21.6 to -1.8)	86
Cardiovascular death	109 / 7246 (1.5)	0.8	135 / 7239 (1.9)	1.0	0.80 (0.62-1.03)	0.08	-5.9 (-12.1 to 0.4)	171
Stroke	60 / 7246 (0.8)	0.4	93 / 7239 (1.3)	0.7	0.64 (0.46-0.88)	0.006	-6.7 (-11.7 to -1.7)	149
Myocardial infarction	129 / 7246 (1.8)	0.9	138 / 7239 (1.9)	1.0	0.93 (0.73-1.18)	0.53	-1.8 (-8.1 to 4.4)	543
Fatal bleeding	11 / 7246 (0.2)	0.08	8 / 7239 (0.1)	0.06	1.37 (0.55-3.40)	0.50	0.2 (-2.0 to 2.4)	5141
Symptomatic bleeding into critical organ	57 / 7246 (0.8)	0.4	40 / 7239 (0.6)	0.3	1.42 (0.94-2.12)	0.09	3.4 (-0.7 to 7.4)	298
Polyvascular								
Net clinical benefit outcome	122 / 1906 (6.4)	3.5	174 / 1887 (9.2)	5.0	0.69 (0.55-0.87)	0.002	-49.1 (-74.0 to -24.2)	21
Cardiovascular death	51 / 1906 (2.7)	1.4	68 / 1887 (3.6)	1.9	0.75 (0.52-1.08)	0.12	-17.2 (-33.6 to -10.9)	58
Stroke	23 / 1906 (1.2)	0.6	49 / 1887 (2.6)	1.4	0.47 (0.29-0.77)	0.002	-25.6 (-40.4 to -10.7)	40
Myocardial infarction	49 / 1906 (2.6)	1.4	67 / 1887 (3.6)	1.9	0.72 (0.50-1.04)	0.08	-16.0 (-32.6 to 0.6)	63
Fatal bleeding	4 / 1906 (0.2)	0.1	2 / 1887 (0.1)	0.06	1.94 (0.36-10.6)	0.44	1.0 (-1.6 to 3.6)	1014
Symptomatic bleeding into critical organ	16 / 1906 (0.8)	0.5	13 / 1887 (0.7)	0.4	1.21 (0.58-2.51)	0.61	0.3 (-6.6 to 7.1)	3949
eGFR <60 ml/min								
Net clinical benefit outcome	147 / 2054 (7.2)	3.8	188 / 2114 (8.9)	4.8	0.79 (0.64-0.98)	0.03	-32.9 (-56.5 to -9.2)	31
Cardiovascular death	71 / 2054 (3.5)	1.8	83 / 2114 (3.9)	2.1	0.88 (0.64-1.20)	0.41	-11.8 (-29.1 to 5.5)	85
Stroke	20 / 2054 (1.0)	0.5	49 / 2114 (2.3)	1.2	0.42 (0.25-0.70)	0.0007	-19.6 (-32.0 to -7.3)	51
Myocardial infarction	53 / 2054 (2.6)	1.4	73 / 2114 (3.5)	1.8	0.73 (0.51-1.04)	0.08	-16.0 (-30.9 to -1.1)	63
Fatal bleeding	5 / 2054 (0.2)	0.1	4 / 2114 (0.2)	0.1	1.25 (0.34-4.67)	0.74	0.7 (-4.2 to 5.6)	1435
Symptomatic bleeding into critical organ	25 / 2054 (1.2)	0.6	17 / 2114 (0.8)	0.4	1.50 (0.81-2.77)	0.20	5.4 (-3.8 to 14.7)	185
eGFR ≥60 ml/min								
Net clinical benefit outcome	284 / 7094 (4.0)	2.1	346 / 7012 (4.9)	2.6	0.81 (0.69-0.94)	0.007	-15.0 (-24.9 to -5.1)	67
Cardiovascular death	89 / 7094 (1.3)	0.7	120 / 7012 (1.7)	0.9	0.73 (0.56-0.96)	0.02	-6.9 (-12.5 to -1.2)	146
Stroke	63 / 7094 (0.9)	0.5	93 / 7012 (1.3)	0.7	0.67 (0.48-0.92)	0.01	-7.8 (-13.2 to -2.5)	128
Myocardial infarction	125 / 7094 (1.8)	0.9	132 / 7012 (1.9)	1.0	0.93 (0.73-1.19)	0.57	-1.3 (-7.7 to 5.1)	764
Fatal bleeding	10 / 7094 (0.1)	0.07	6 / 7012 (<0.1)	0.04	1.63 (0.59-4.48)	0.34	0.3 (-1.6 to 2.2)	3519
Symptomatic bleeding into critical organ	48 / 7094 (0.7)	0.4	36 / 7012 (0.5)	0.3	1.32 (0.85-2.03)	0.21	2.0 (-1.7 to 5.7)	504
No heart failure								
Net clinical benefit outcome	315 / 7189 (4.4)	2.3	369 / 7147 (5.2)	2.7	0.85 (0.73-0.99)	0.03	-14.5 (-24.5 to -4.6)	69
Cardiovascular death	101 / 7189 (1.4)	0.7	114 / 7147 (1.6)	0.8	0.88 (0.68-1.16)	0.36	-3.7 (-9.5 to 2.2)	274
Stroke	64 / 7189 (0.9)	0.5	103 / 7147 (1.4)	0.7	0.62 (0.45-0.84)	0.002	-9.2 (-14.6 to -3.7)	110
Myocardial infarction	136 / 7189 (1.9)	1.0	151 / 7147 (2.1)	1.1	0.89 (0.71-1.13)	0.35	-3.9 (-10.5 to 2.7)	257
Fatal bleeding	9 / 7189 (0.1)	0.06	7 / 7147 (<0.1)	0.05	1.29 (0.48-3.47)	0.61	0.5 (-1.4 to 2.3)	2174
Symptomatic bleeding into critical organ	56 / 7189 (0.8)	0.4	41 / 7147 (0.6)	0.3	1.36 (0.91-2.03)	0.13	2.6 (-1.2 to 6.4)	387
Heart failure								
Net clinical benefit outcome	116 / 1963 (5.9)	3.4	165 / 1979 (8.3)	4.9	0.69 (0.55-0.88)	0.002	-40.2 (-65.9 to -14.6)	25
Cardiovascular death	59 / 1963 (3.0)	1.7	89 / 1979 (4.5)	2.6	0.65 (0.47-0.91)	0.01	-27.7 (-46.7 to -8.8)	37
Stroke	19 / 1963 (1.0)	0.5	39 / 1979 (2.0)	1.1	0.48 (0.28-0.83)	0.007	-16.5 (-29.0 to -3.9)	61
Myocardial infarction	42 / 1963 (2.1)	1.2	54 / 1979 (2.7)	1.6	0.77 (0.51-1.15)	0.20	-8.0 (-23.0 to 7.0)	126
Fatal bleeding	6 / 1963 (0.3)	0.2	3 / 1979 (0.2)	0.09	2.01 (0.50-8.04)	0.31	-0.9 (-7.3 to 5.5)	1097
Symptomatic bleeding into critical organ	17 / 1963 (0.9)	0.5	12 / 1979 (0.6)	0.3	1.42 (0.68-2.97)	0.35	3.2 (-7.2 to 13.5)	316
No diabetes								
Net clinical benefit outcome	227 / 5704 (4.0)	2.1	276 / 5652 (4.9)	2.6	0.81 (0.68-0.97)	0.02	-14.1 (-25.2 to -3.0)	71
Cardiovascular death	83 / 5704 (1.5)	0.8	104 / 5652 (1.8)	1.0	0.79 (0.59-1.06)	0.11	-4.3 (-11.0 to 2.4)	232
Stroke	37 / 5704 (0.6)	0.3	69 / 5652 (1.2)	0.6	0.53 (0.36-0.79)	0.002	-9.5 (-15.3 to -3.7)	106
Myocardial infarction	100 / 5704 (1.8)	0.9	107 / 5652 (1.9)	1.0	0.93 (0.71-1.22)	0.59	-2.7 (-10.0 to 4.5)	365
Fatal bleeding	10 / 5704 (0.2)	0.09	7 / 5652 (0.1)	0.06	1.43 (0.55-3.77)	0.46	0.3 (-2.2 to 2.8)	3324
Symptomatic bleeding into critical organ	36 / 5704 (0.6)	0.3	31 / 5652 (0.5)	0.3	1.15 (0.71-1.86)	0.57	1.9 (-2.6 to 6.4)	525
Diabetes								
Net clinical benefit outcome	204 / 3448 (5.9)	3.1	258 / 3474 (7.4)	4.0	0.78 (0.65-0.94)	0.01	-28.2 (-45.1 to -11.3)	36
Cardiovascular death	77 / 3448 (2.2)	1.2	99 / 3474 (2.8)	1.5	0.77 (0.58-1.04)	0.09	-14.7 (-26.1 to -3.3)	69
Stroke	46 / 3448 (1.3)	0.7	73 / 3474 (2.1)	1.1	0.63 (0.43-0.90)	0.01	-12.3 (-21.5 to -3.1)	82
Myocardial infarction	78 / 3448 (2.3)	1.2	98 / 3474 (2.8)	1.5	0.79 (0.59-1.06)	0.12	-8.1 (-18.7 to 2.5)	124
Fatal bleeding	5 / 3448 (0.1)	0.08	3 / 3474 (<0.1)	0.05	1.66 (0.40-6.93)	0.48	0.5 (-2.1 to 3.2)	1947
Symptomatic bleeding into critical organ	37 / 3448 (1.1)	0.6	22 / 3474 (0.6)	0.3	1.69 (0.99-2.86)	0.05	4.2 (-1.5 to 9.9)	237
None or 1 out of polyvascular, renal dysfunction, heart failure, diabetes								
Net clinical benefit outcome	252 / 6612 (3.8)	2.0	283 / 6553 (4.3)	2.3	0.88 (0.74-1.04)	0.14	-8.9 (-18.6 to 0.9)	113
Cardiovascular death	78 / 6612 (1.2)	0.6	91 / 6553 (1.4)	0.7	0.85 (0.63-1.15)	0.28	-2.6 (-8.0 to 2.8)	383
Stroke	47 / 6612 (0.7)	0.4	72 / 6553 (1.1)	0.6	0.65 (0.45-0.93)	0.02	-6.3 (-11.3 to -1.3)	159
Myocardial infarction	115 / 6612 (1.7)	0.9	117 / 6553 (1.8)	0.9	0.97 (0.75-1.26)	0.83	-0.9 (-7.3 to 5.6)	1136
Fatal bleeding	9 / 6612 (0.1)	0.07	6 / 6553 (<0.1)	0.05	1.49 (0.53-4.19)	0.45	0.3 (-1.7 to 2.4)	2984
Symptomatic bleeding into critical organ	42 / 6612 (0.6)	0.3	34 / 6553 (0.5)	0.3	1.22 (0.78-1.92)	0.38	2.0 (-1.9 to 5.9)	503
2 out of polyvascular, renal dysfunction, heart failure, diabetes								
Net clinical benefit outcome	129 / 1936 (6.7)	3.6	164 / 1941 (8.4)	4.7	0.78 (0.62-0.98)	0.04	-32.9 (-58.0 to -7.8)	31
Cardiovascular death	54 / 1936 (2.8)	1.5	71 / 1941 (3.7)	2.0	0.75 (0.53-1.08)	0.12	-16.4 (-34.1 to 1.3)	62
Stroke	31 / 1936 (1.6)	0.9	49 / 1941 (2.5)	1.4	0.62 (0.40-0.97)	0.04	-16.5 (-31.6 to -1.5)	61
Myocardial infarction	46 / 1936 (2.4)	1.3	49 / 1941 (2.5)	1.4	0.94 (0.63-1.40)	0.76	-4.8 (-19.4 to 9.7)	207
Fatal bleeding	4 / 1936 (0.2)	0.1	4 / 1941 (0.2)	0.1	0.99 (0.25-3.96)	0.99	-0.5 (-5.6 to 4.6)	2059
Symptomatic bleeding into critical organ	26 / 1936 (1.3)	0.7	16 / 1941 (0.8)	0.4	1.61 (0.86-3.00)	0.13	5.0 (-5.1 to 15.1)	199
3 out of polyvascular, renal dysfunction, heart failure, diabetes								
Net clinical benefit outcome	43 / 548 (7.8)	4.4	75 / 557 (13.5)	7.7	0.56 (0.38-0.81)	0.002	-88.1 (-142.4 to -33.7)	12
Cardiovascular death	23 / 548 (4.2)	2.3	35 / 557 (6.3)	3.4	0.67 (0.40-1.14)	0.14	-40.6 (-82.8 to 1.6)	25
Stroke	5 / 548 (0.9)	0.5	18 / 557 (3.2)	1.8	0.28 (0.11-0.77)	0.01	-36.9 (-62.0 to -11.8)	28
Myocardial infarction	15 / 548 (2.7)	1.5	33 / 557 (5.9)	3.3	0.44 (0.24-0.81)	0.007	-44.1 (-80.9 to -7.3)	23
Fatal bleeding	1 / 548 (0.2)	0.1	0 / 557 (0)	0	-	-	-	-

Odsetek na rok to wskaźnik na 100 PY obserwacji. Wszystkie analizy opierały się na czasie do pierwszego zdarzenia. Współczynniki ryzyka (95% CI) pochodzą ze stratyfikowanych modeli regresji proporcjonalnych hazardów Coxa dopasowanych do odpowiedniej podgrupy. Wartości p pochodzą ze stratyfikowanego testu log-rank

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Steffel 2020)

Wyniki dot. korzyści klinicznej netto, obliczone jako zdarzenia którym udało się zapobiec na 1 000 leczonych chorych, świadczą na korzyść RYW + ASA w porównaniu do ASA + PLC u wszystkich chorych, ale są najbardziej widoczne w podgrupach wyższego ryzyka.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 61.

Korzyść kliniczna netto, obejmująca MACE i krwawienia zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ISTH po 30 mies. stosowania leczenia RYW + ASA lub ASA + PLC w wybranych podgrupach związanych z wysokim ryzykiem*

SUBGROUP	30 Months		
	Aspirin	Rivaroxaban 2.5 mg bid plus aspirin	Rivaroxaban 2.5 mg bid and aspirin vs. aspirin
	K-M IR at 30 months	K-M IR at 30 months	Events Prevented/Caused 1000 pts
Randomized	8.53	7.60	9.3 (-0.8,19.4)
Vascular Beds			
≥2 VB	13.51	10.50	30.0 (3.1,57.0)
1 VB	7.24	6.86	3.7 (-7.0,14.4)
History of Heart Failure			
Yes	12.52	9.43	30.9 (3.7,58.2)
No	7.56	7.16	4.0 (-6.8,14.8)
eGFR			
eGFR<60	13.26	11.10	21.7 (-4.1,47.4)
eGFR≥60	7.08	6.55	5.2 (-5.4,15.8)
History of Diabetes			
Yes	10.79	8.74	20.5 (2.5, 38.5)
No	7.15	6.91	2.4 (-9.6,14.5)

*Korzyść kliniczna netto, obejmująca MACE i krwawienia zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ISTH po 30 mies. stosowania leczenia RYW + ASA lub ASA + PLC w wybranych podgrupach związanych z wysokim ryzykiem; zdarzenia dla podgrup zgłoszonych na rysunku raportowano jako zdarzenia którym udało się zapobiec

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Anand 2019)

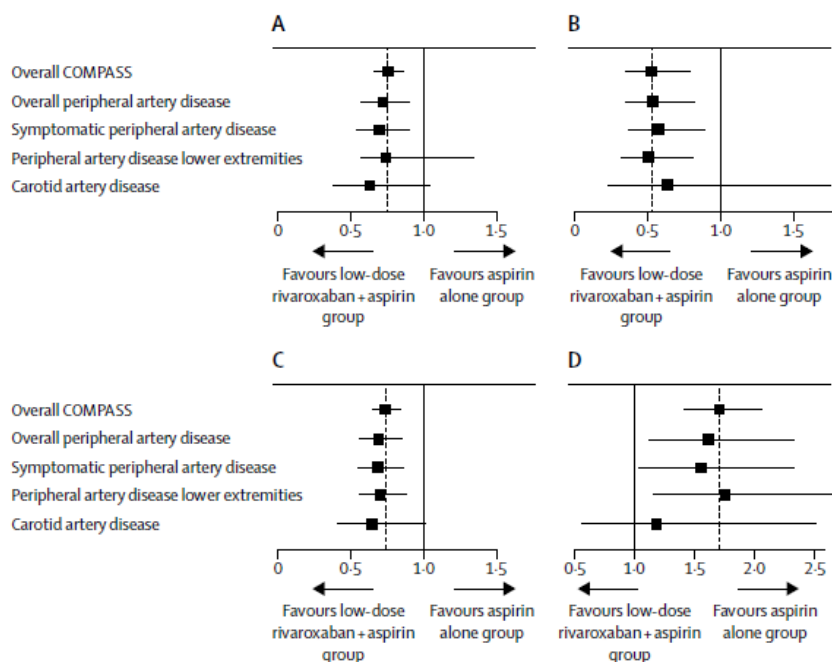
12.3.4. Pozostałe analizy

Efekty stosowania RYW + ASA w zakresie punktów końcowych dot. skuteczności były korzystniejsze niż w przypadku stosowania samej ASA w różnych podgrupach chorych na PAD, w tym w grupie chorych na PAD kończyn dolnych i tętnicy szyjnej. Wyniki dot. krwawień były spójne w analizowanych podgrupach.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 62.

Analiza pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych związanych z MALE w podgrupach chorych na PAD w porównaniu do wyników dla wszystkich chorych w badaniu COMPASS*



*Analiza pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych związanych z MALE w podgrupach chorych na PAD, w tym chorych na objawową PAD, PAD kończyn dolnych oraz chorobę tętnicy szyjnej w porównaniu do wyników dla wszystkich chorych w badaniu COMPASS. (A) MALE, w tym amputacje, (B) poważne zdarzenia CV lub MALE, w tym amputacje, (C) poważne krwawienia – randomizowana część badania COMPASS. Pokazano współczynniki ryzyka oraz 95% przedziały ufności. Linia przerywana wskazuje ocenę całej populacji objętej badaniem COMPASS (N=27 395)

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Anand 2018)

Większość nadmiernych poważnych krwawień i nadmiernego krwawienia z przewodu pokarmowego w przypadku RYW + ASA w porównaniu z PLC + ASA wystąpiła w pierwszym roku po randomizacji w populacji ITT. W tej grupie chorych istotna różnica na korzyść PLC +

ASA w porównaniu do RYW + ASA w analizie poważnych krwawień i poważnych krwawień żołądkowo-jelitowych była obserwowana wyłącznie w 1. roku od randomizacji. Istotna różnica na korzyść wnioskowanej interwencji była obserwowana w analizie pierwszorzędownego punktu końcowego w 1. oraz 2. roku od randomizacji.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 63.

Analiza punktu odniesienia dla częstości występowania poważnego krwawienia, poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego, niewielkiego krwawienia, pierwszorzędownego punktu końcowego* oraz śmiertelności

	Rivaroxaban 2.5 mg Twice Daily + Aspirin 100 mg Once Daily	Aspirin 100 mg Once Daily + Rivaroxaban Placebo	Rivaroxaban 2.5 mg Twice Daily + Aspirin 100 mg Once Daily vs. Aspirin 100 mg Once Daily HR (95% CI)
Major bleeding			
Year 1	181/9,152 (2.0)	78/9,126 (0.9)	2.32 (1.78-3.02)
Year 2	75/7,853 (1.0)	62/7,863 (0.8)	1.21 (0.87-1.70)
Year 3 or later	32/3,879 (0.8)	30/3,938 (0.8)	1.08 (0.66-1.77)
Major gastrointestinal bleeding			
Year 1	88/9,152 (1.0)	25/9,126 (0.3)	3.51 (2.25-5.48)
Year 2	34/7,926 (0.4)	27/7,905 (0.3)	1.26 (0.76-2.09)
Year 3 or later	18/3,946 (0.5)	13/3,983 (0.3)	1.39 (0.68-2.84)
Minor bleeding			
Year 1	617/9,152 (6.7)	349/9,126 (3.8)	1.79 (1.57-2.05)
Year 2	170/7,432 (2.3)	110/7,605 (1.4)	1.60 (1.25-2.03)
Year 3 or later	51/3,570 (1.4)	44/3,758 (1.2)	1.22 (0.81-1.82)
CV death, stroke, or MI			
Year 1	194/9,152 (2.1)	243/9,126 (2.7)	0.79 (0.66-0.96)
Year 2	124/7,898 (1.6)	180/7,798 (2.3)	0.68 (0.54-0.85)
Year 3 or later	61/3,911 (1.6)	73/3,860 (1.9)	0.82 (0.58-1.15)
Mortality			
Year 1	140/9,152 (1.5)	166/9,126 (1.8)	0.84 (0.67-1.05)
Year 2	115/8,000 (1.4)	136/7,926 (1.7)	0.84 (0.65-1.07)
Year 3 or later	58/4,003 (1.4)	76/4,008 (1.9)	0.76 (0.54-1.07)

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Eikelboom 2019)*

*Dane analizowano w 1. roku, 2. roku oraz w 3. roku lub później dla chorych w randomizowanej fazie badania COMPASS przyjmujących RYW 2,5 mg bid + ASA lub PLC + ASA w populacji ITT. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego

Większość nadmiernych poważnych krwawień i nadmiernego krwawienia z przewodu pokarmowego w przypadku RYW + ASA w porównaniu z PLC + ASA wystąpiła w pierwszym roku po randomizacji w populacji chorych, którzy po wystąpieniu zdarzenia nie przegrali leczenia. W tej grupie chorych istotna różnica na korzyść PLC + ASA w porównaniu do RYW + ASA w analizie poważnych krwawień i poważnych krwawień żołądkowo-jelitowych była obserwowana wyłącznie w 1. roku od randomizacji. Istotna różnica na korzyść wnioskowanej

interwencji była obserwowana w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego w 1. oraz 2. roku od randomizacji.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 64.

Analiza punktu odniesienia dla częstości występowania dla poważnego krwawienia, poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego, niewielkiego krwawienia, pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu lub zawał serca) oraz śmiertelności

Outcome	Rivaroxaban 2.5 mg twice daily + aspirin 100 mg once daily		Aspirin 100 mg once daily + rivaroxaban placebo		Rivaroxaban 2.5 mg twice daily + aspirin 100 mg once daily versus aspirin 100 mg once daily	
	n/N	%	n/N	%	HR	95% CI
	Major bleeding					
Year 1	169/9152	1.8	68/9126	0.7	2.49	1.88–3.30
Year 2	65/7654	0.8	52/7696	0.7	1.27	0.88–1.82
Year 3 or later	29/3832	0.8	24/3916	0.6	1.25	0.73–2.14
Major gastrointestinal bleeding						
Year 1	81/9152	0.9	21/9126	0.2	3.87	2.39–6.25
Year 2	26/7698	0.3	21/7723	0.3	1.25	0.70–2.22
Year 3 or later	15/3873	0.4	9/3941	0.2	1.70	0.75–3.90
Minor bleeding						
Year 1	603/9152	6.6	339/9126	3.7	1.80	1.58–2.06
Year 2	165/7325	2.3	103/7485	1.4	1.66	1.30–2.12
Year 3 or later	53/3569	1.5	43/3746	1.1	1.31	0.88–1.96
CV death, stroke, or MI						
Year 1	172/9152	1.9	220/9126	2.4	0.78	0.64–0.95
Year 2	100/7054	1.4	152/7035	2.2	0.66	0.51–0.85
Year 3 or later	41/3230	1.3	49/3268	1.5	0.84	0.56–1.28
Mortality						
Year 1	110/9152	1.2	119/9126	1.3	0.92	0.71–1.20
Year 2	70/7099	1.0	92/7094	1.3	0.77	0.56–1.05
Year 3 or later	28/3265	0.9	45/3327	1.4	0.63	0.39–1.01

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Eikelboom 2019)

Dane analizowano w 1. roku, 2. roku oraz w 3. roku lub później dla chorych w randomizowanej fazie badania COMPASS przyjmujących RYW 2,5 mg bid + ASA lub PLC + ASA w populacji chorych stosujących leczenie (ang. *on-treatment*)

Nie zaobserwowano znaczącej interakcji między czynnikami ryzyka a przydziałem leczenia przeciwzakrzepowego w odniesieniu do poważnego krwawienia. Poważne krwawienie było obserwowane istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących RYW + ASA niż u chorych

stosujących PLC + ASA, jeśli chorzy charakteryzowali się obecnością ≥ 2 czynników ryzyka ($p < 0,05$). Jeśli chodzi o korzyści kliniczne netto, wyniki były zgodne z ogólnymi wynikami badania ze spójnymi redukcjami ryzyka względnego. **Jednak w związku z tym, że większa liczba czynników ryzyka była związana z większą bezwzględną redukcją ryzyka zdarzeń niedokrwiennych, bez wpływu na ryzyko poważnego krwawienia, bezwzględny wpływ na korzyści kliniczne netto RYW + ASA był większy u chorych z większą liczbą czynników ryzyka CV:** obserwowano roczną bezwzględną redukcję ryzyka wynoszącą 1,1% u chorych z 4 do 6 czynnikami ryzyka (NNT= 96), w porównaniu z roczną bezwzględną redukcją ryzyka wynoszącą 0,3% u chorych z żadnym lub 1 czynnikiem ryzyka (NNT=319).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 65.

Porównanie wpływu RYW + ASA oraz PLC + ASA na ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia oraz korzyści klinicznej netto według kategorii czynników ryzyka – randomizowana część badania COMPASS*

	Rivaroxaban plus aspirin (n = 9152)		Aspirin alone (n = 9126)		Rivaroxaban plus aspirin vs aspirin alone		
	No. of first events/ patients (%)	Annual rate, %/year	No. of first events/ patients (%)	Annual rate, %/year	Hazard ratio (95% CI)	p Value	p Value for interaction
<i>Major bleeding</i>							
Blood pressure control							0.89
Optimal	87/3256 (2.7)	1.4	57/3250 (1.8)	0.9	1.52 (1.09–2.13)	0.01	
Good	56 /2033 (2.8)	1.5	34/2117 (1.6)	0.9	1.74 (1.13–2.66)	0.01	
Inadequate	101/2942 (3.4)	1.8	55/2821 (1.9)	1.0	1.77 (1.27–2.46)	0.0006	
Uncontrolled	44/920 (4.8)	2.5	24/937 (2.6)	1.3	1.87 (1.14–3.08)	0.01	
Smoking							0.46
No current smoker	227/7208 (3.1)	1.6	138/7154 (1.9)	1.0	1.64 (1.33–2.02)	<0.0001	
Current smoker	61/1944 (3.1)	1.7	32/1972 (1.6)	0.9	1.97 (1.28–3.02)	0.002	
Total cholesterol							0.12
<150 mg/dl	127/3915 (3.2)	1.7	72/3824 (1.9)	1.0	1.73 (1.29–2.31)	0.0002	
150 to < 250 mg/dl	157/4895 (3.2)	1.7	91/4982 (1.8)	1.0	1.77 (1.37–2.29)	<0.0001	
≥ 250 mg/dl	3/317 (0.9)	0.5	7/308 (2.3)	1.2	0.44 (0.11–1.70)	0.22	
Diabetes							0.97
No	178/5704 (3.1)	1.6	105/5652 (1.9)	1.0	1.69 (1.33–2.15)	<0.0001	
Yes	110/3448 (3.2)	1.7	65/3474 (1.9)	1.0	1.70 (1.25–2.31)	0.0006	
Body mass index							0.32
<20 kg/m ²	8/179 (4.5)	2.4	3/163 (1.8)	1.0	2.29 (0.61–8.64)	0.21	
20 to < 25 kg/m ²	60/2044 (2.9)	1.6	43/2068 (2.1)	1.1	1.43 (0.96–2.11)	0.07	
25 to < 30 kg/m ²	129/4045 (3.2)	1.7	61/3926 (1.6)	0.8	2.08 (1.53–2.82)	<0.0001	
≥ 30 kg/m ²	91/2872 (3.2)	1.6	63/2963 (2.1)	1.1	1.47 (1.07–2.03)	0.02	
Physical activity							0.50
≥ 300 min-eq/wk	209/6837 (3.1)	1.6	120/6825 (1.8)	0.9	1.76 (1.40–2.20)	<0.0001	
150 to < 300 min-eq/wk	27/835 (3.2)	1.7	22/861 (2.6)	1.4	1.21 (0.69–2.13)	0.51	
<150 min-eq/wk	47/1402 (3.4)	1.8	28/1381 (2.0)	1.1	1.66 (1.04–2.64)	0.03	
Number of risk factors							0.42
0–1	40/1718 (2.3)	1.2	31/1680 (1.8)	1.0	1.25 (0.78–2.00)	0.34	
2	90/2826 (3.2)	1.7	56/2904 (1.9)	1.0	1.69 (1.21–2.36)	0.002	
3	99/2787 (3.6)	1.9	48/2730 (1.8)	0.9	2.04 (1.45–2.88)	<0.0001	
4–6	54/1709 (3.2)	1.7	35/1735 (2.0)	1.1	1.57 (1.03–2.40)	0.04	
<i>Net clinical benefit: CV death, stroke, myocardial infarction, fatal bleeding, or symptomatic bleeding into critical organ</i>							
Number of risk factors							0.93
0–1	56/1718 (3.3)	1.7	64/1680 (3.8)	2.0	0.85 (0.59–1.21)	0.36	
2	104/2826 (3.7)	1.9	145/2904 (5.0)	2.6	0.74 (0.58–0.96)	0.02	
3	150/2787 (5.4)	2.8	178/2730 (6.5)	3.5	0.81 (0.65–1.01)	0.06	
4–6	110/1709 (6.4)	3.5	143/1735 (8.2)	4.5	0.76 (0.60–0.98)	0.03	

*odsetki na rok to wskaźnik na 100 PY okresu obserwacji. Współczynniki ryzyka (95% CI) pozyskano ze stratyfikowanych modeli regresji proporcjonalnych hazardów Coxa. Wartości p pozyskano ze stratyfikowanych testów *log-rank*

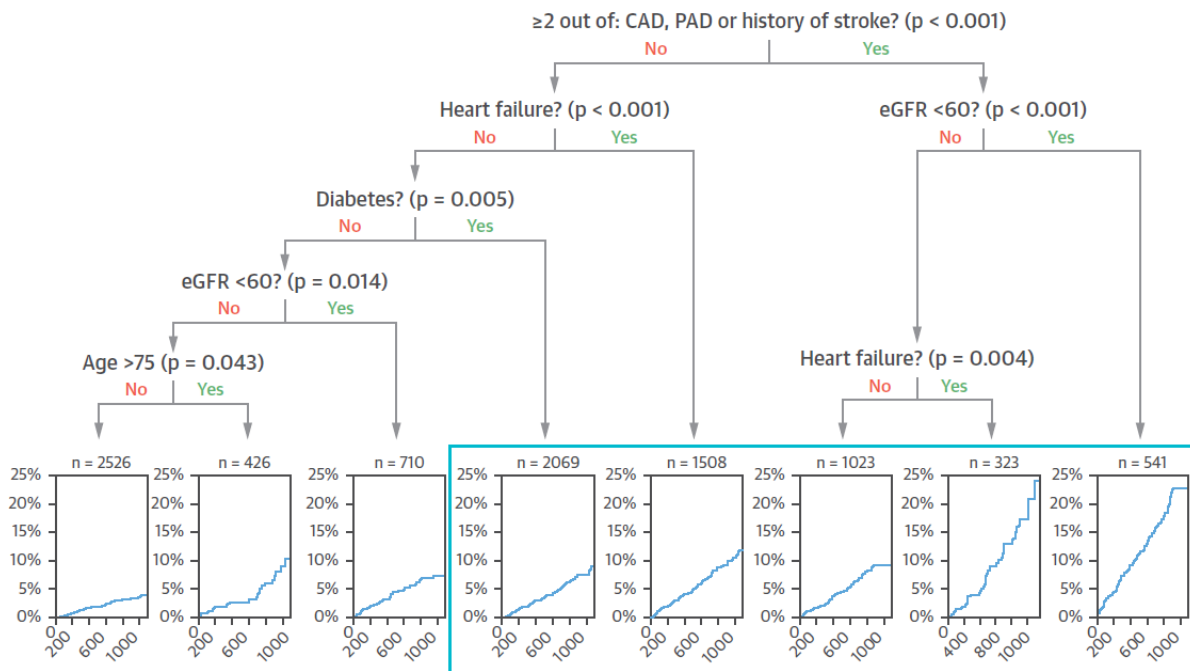
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Vanassche 2020)

W analizie CART jako chorych charakteryzujących się wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych zidentyfikowano tych, u których w wywiadzie stwierdzono chorobę naczyniową obejmującą ≥ 2 lokalizacje naczyniowe, niewydolność serca w wywiadzie lub cukrzycę w wywiadzie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 66.

Analiza CART wskazująca grupy najwyższego ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych



Źródło: badanie COMPASS (publikacja Anand 2019)

Po stratyfikacji chorych według obecności/braku PAD, chorzy z PAD i cechami wysokiego ryzyka uzyskali największą bezwzględną redukcję ryzyka MACE i/lub MALE związaną ze stosowaniem DPI, podczas gdy wskaźniki krwawienia były porównywalne.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 67

Współczynniki zdarzeń i współczynniki ryzyka dla niekorzystnych punktów końcowych dot. niedokrwienia, zdefiniowane według definicji z publikacji *Anand 2019* oraz *Kaplovitch 2021* u chorych z grupy niskiego/umiarkowanego ryzyka i wysokiego ryzyka zgodnie z CHADS-P₂A₂RC, stratyfikowanych według obecności/braku PAD

LOW/MODERATE RISK	With peripheral artery disease				Without peripheral artery disease				P-value for interaction
	Aspirin plus rivaroxaban (n = 74)	Aspirin alone (n = 69)	30-month risk difference, % (95% CI)†	Hazard ratio (95% CI)†	Aspirin plus rivaroxaban (n = 3,625)	Aspirin alone (n = 3,601)	30-month risk difference, % (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	
MACE*	4	1	-	-	91	147	-2.08	0.62	0.0856
<i>Anand et al. (1)</i>	(5.41)	(1.45)	-	-	(2.51)	(4.08)	(-3.23--0.94)	(0.47--0.80)	
MACE or MALE**	4	1	-	-	91	147	-2.09	0.62	0.0856
<i>Kaplovitch et al. (2)</i>	(5.41)	(1.45)	-	-	(2.51)	(4.08)	(-3.23--0.94)	(0.47--0.80)	
Fatal or critical organ bleeding	0	0	-	-	26	17	0.31	1.53	0.9998
<i>Fatal or critical organ bleeding</i>	(0.72)	(0.47)	-	-	(0.72)	(0.47)	(-3.23--0.85)	(0.83--2.82)	
Composite adverse events	4	1	-	-	111	160	-1.91‡	0.69	0.1059
<i>Composite adverse events</i>	(5.41)	(1.45)	-	-	(3.06)	(4.44)	(-3.12--0.69)	(0.54--0.88)	
HIGH RISK	Aspirin plus rivaroxaban (n = 1,448)	Aspirin alone (n = 1,448)	30-month risk difference, % (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	Aspirin plus rivaroxaban (n = 2,467)	Aspirin alone (n = 2,427)	30-month risk difference, % (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	P-value for interaction
High-risk									
MACE*	92	145	-6.35	0.63	136	140	-0.17	0.94	0.0268
<i>Anand et al. (1)</i>	(6.35)	(10.01)	(-9.42--3.29)	(0.49--0.82)	(5.51)	(5.77)	(-1.98--1.63)	(0.74--1.19)	
MACE or MALE**	93	151	-6.56	0.61	134	142	-0.39	0.91	0.0244
<i>Kaplovitch et al. (2)</i>	(6.42)	(10.43)	(-9.67--3.44)	(0.47--0.79)	(5.43)	(5.85)	(-2.20--1.42)	(0.72--1.16)	
Fatal or critical organ bleeding	12	12	-0.18	0.99	26	20	0.39	1.27	0.6278
<i>Fatal or critical organ bleeding</i>	(0.83)	(0.83)	(-1.02--0.66)	(0.44--2.20)	(1.05)	(0.82)	(-0.44--1.23)	(0.71--2.27)	
Composite adverse events	98	151	-6.37‡	0.65	152	153	-0.10‡	0.96	0.0207
<i>Composite adverse events</i>	(6.77)	(10.43)	(-9.41--3.32)	(0.50--0.83)	(6.16)	(6.30)	(-2.03--1.82)	(0.77--1.21)	

*MACE = zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego, udar, ostre niedokrwienie kończyny i amputacja naczyniowa

**MACE = zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego lub udar; MALE = ciężkie niedokrwienie kończyny prowadzące do interwencji, w tym poważna amputacja naczyniowa.

†zbyt mało zdarzeń, aby zapewnić znaczące wyniki analizy statystycznej

‡ekwiwalent korzyści klinicznej netto. W *Anand 2019* korzyść kliniczną netto zdefiniowano jako zgon sercowo-naczyniowy, udar, zawał mięśnia sercowego, ostre niedokrwienie kończyny, amputację naczyniową, krwawienie śmiertelne lub objawowe krwawienie do krytycznego narządu. W *Kaplovitch 2021* korzyść kliniczną netto zdefiniowano jako MACE lub MALE, w tym poważna amputacja i krwawienie śmiertelne lub do krytycznego narządu.

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Würtz 2024)

W badaniu COMPASS w analizie chorych stratyfikowanych według wieku, wyniki dot. korzyści klinicznej netto były spójne i świadczyły na korzyść związaną ze stosowaniem DPI we wszystkich trzech grupach wiekowych (chorzy w wieku <65 r.ż., 65-74 r.ż. oraz ≥75 r.ż.). Istotna statystycznie korzyść ze stosowania RYW + ASA w postaci redukcji częstości występowania MACE była obserwowana wśród chorych <65 r.ż., niezależnie od grupy ryzyka zdefiniowanej wg CHADS-P₂A₂RC, a także u chorych w wieku 65-74 r.ż. z niskim/umiarkowanym ryzykiem wg tej skali. Częstość występowania krwawień była większa w grupie stosującej leczenie RYW w porównaniu do PLC, niezależnie od analizowanej podgrupy.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 68

Efekt leczenia według grupy ryzyka CHADS₂-P₂A₂RC i schematu leczenia COMPASS w zależności od grupy wiekowej

AGE	Low/moderate risk				High risk				P-value for interaction
	Rivaroxaban and aspirin (n = 836)	Aspirin alone (n = 855)	30-month risk difference, % (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	Rivaroxaban and aspirin (n = 778)	Aspirin alone (n = 760)	30-month risk difference, % (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	
<65 YEARS									
MACE	19 (2.27)	36 (4.21)	-2.87 (-5.47–0.26)	0.56 (0.32–0.98)	36 (4.63)	53 (6.97)	-3.24 (-7.06–0.59)	0.65 (0.42–0.99)	0.6552
All-cause death	12 (1.44)	22 (2.57)	-1.84 (-3.83–0.16)	0.58 (0.28–1.17)	19 (2.44)	34 (4.47)	-3.57 (-6.63–0.51)	0.54 (0.31–0.96)	0.9284
Fatal or critical organ bleeding	3 (0.36)	4 (0.47)	-0.27 (-1.03–0.49)	0.74 (0.17–3.33)	6 (0.77)	4 (0.53)	0.37 (-0.55–1.28)	1.46 (0.41–5.16)	0.5119
Adverse composite events	21 (2.51)	39 (4.56)	-3.32* (-5.91–0.74)	0.57 (0.33–0.97)	39 (5.01)	56 (7.37)	-3.76* (-7.47–0.05)	0.67 (0.44–1.01)	0.6253
65–74 YEARS									
MACE	56 (2.29)	81 (3.38)	-1.39 (-2.67–0.12)	0.68 (0.48–0.95)	82 (4.67)	103 (5.78)	-1.58 (-3.65–0.49)	0.80 (0.60–1.07)	0.4737
All-cause death	37 (1.51)	50 (2.09)	-0.99 (-2.11–0.13)	0.73 (0.48–1.12)	53 (3.02)	74 (4.15)	-0.92 (-2.72–0.88)	0.72 (0.51–1.02)	0.9479
Fatal or critical organ bleeding	18 (0.73)	12 (0.50)	0.22 (-0.40–0.84)	1.48 (0.72–3.08)	19 (1.08)	16 (0.90)	0.26 (-0.62–1.15)	1.20 (0.62–2.34)	0.6611
Adverse composite events	72 (2.94)	90 (3.75)	-1.11* (-2.49–0.27)	0.79 (0.58–1.07)	94 (5.35)	112 (6.28)	-1.24* (-3.40–0.93)	0.84 (0.64–1.11)	0.7467
≥75 YEARS									
MACE	10 (3.05)	19 (5.78)	-3.85 (-8.01–0.31)	0.49 (0.23–1.07)	86 (7.07)	88 (7.45)	-1.84 (-4.79–1.12)	0.94 (0.70–1.27)	0.1368
All-cause death	6 (1.83)	13 (3.95)	-2.77 (-5.65–0.10)	0.44 (0.17–1.16)	78 (6.41)	76 (6.43)	-0.46 (-3.25–2.33)	1.00 (0.73–1.37)	0.1158
Fatal or critical organ bleeding	2 (0.61)	1 (0.30)	1.06 (-1.00–3.11)	2.24 (0.20–24.78)	12 (0.99)	11 (0.93)	0.03 (-1.22–1.29)	1.06 (0.47–2.40)	0.6328
Adverse composite events	11 (3.35)	20 (6.08)	-3.61* (-7.96–0.75)	0.52 (0.25–1.09)	93 (7.64)	95 (8.04)	-2.01* (-5.10–1.08)	0.95 (0.71–1.26)	0.1503

*ekwiwalent korzyści klinicznej netto

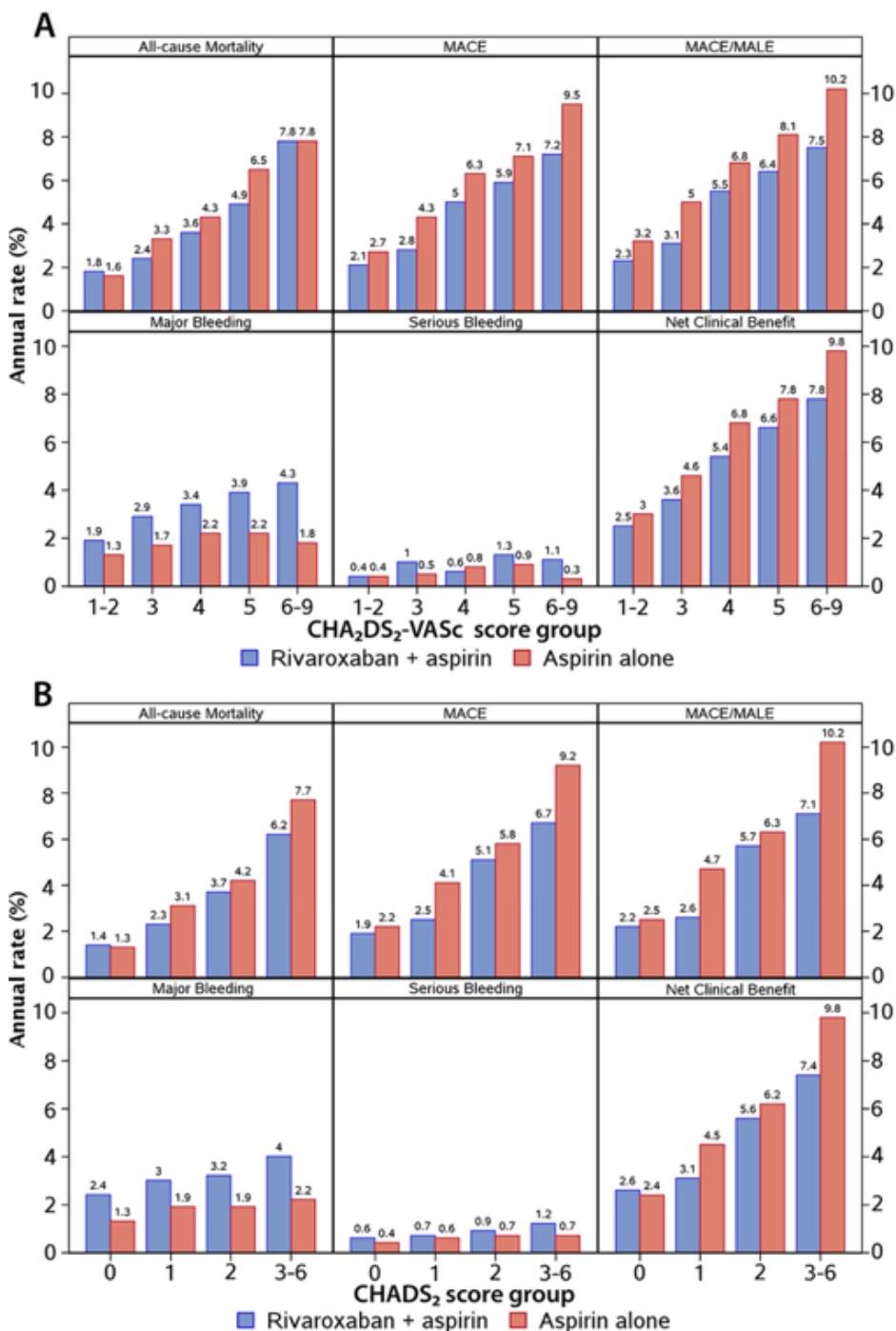
Źródło: badanie COMPASS (publikacja Würtz 2024)

Częstości występowania MACE, złożonego punktu końcowego obejmującego MACE i MALE, oraz korzyści klinicznej netto były stale niższe u chorych leczonych RYW + ASA w porównaniu z samą ASA we wszystkich podgrupach stratyfikowanych wg ryzyka. W badaniu COMPASS odnotowano zmniejszenie odsetka MACE dla podgrup CHADS₂ 4 i 5–6, ale wnioskowanie z tej analizy jest ograniczone przez małą wielkość próby w grupie z wynikiem CHADS₂ 5–6 (n = 191) w porównaniu do znacznie większej wielkości próby w grupie z wynikiem CHADS₂ 3 (n = 2 643) i 4 (n = 660).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 69

Współczynniki częstości zdarzeń* według grupy leczenia (RYW + ASA vs PLC + ASA), stratyfikowany według (A) wyników CHA₂DS₂-VASc i (B) wyników CHADS₂**



*zgonów z dowolnej przyczyny, MACE, MALE, poważnych krwawień, ciężkich krwawień, korzyści klinicznej netto

**im wyższy wynik w skali CHA₂DS₂-VASc i CHADS₂, tym wyższe ryzyko

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Sen 2021)

12.3.1. Jakość życia

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane dotyczące jakości życia chorych z badania COMPASS na podstawie *Raportu NICE* [Raport NICE TA607].

W *Raporcie NICE* przedstawiono dane na temat jakości życia ocenianej przy użyciu narzędzia EQ5D w populacji ITT z badania COMPASS. Wartości średnie były bardzo podobne w obu badanych grupach. Zmiana wyniku między średnimi wartościami na początku badania a średnimi wartościami podczas wizyty po 2-latach i wizyty końcowej była niewielka. Wizyty końcowe odbyły się po podjęciu decyzji o zakończeniu badania (data odcięcia wyników 6 lutego 2017 r.), a ponad 99% tych wizyt zakończyło się do 15 maja 2017 r.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 47.
Zmiana wyniku indeksu EQ5D względem wartości początkowej w badaniu COMPASS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	RYW + ASA		PLC + ASA		IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
COMPASS (Raport NICE TA607)	Zmiana wyniku EQ5D względem wartości początkowej	Wizyta po 2 latach	-0,01 (0,190)	3 901	-0,01 (0,193)	3 897	NIE p=0,1485
		Wizyta końcowa	0,00 (0,197)	6 256	0,00 (0,199)	6 197	b/d

Źródło: *Raport NICE TA607*

W poniżej tabeli przedstawiono wartości użyteczności uzyskane w badaniu COMPASS przy użyciu danych pozyskanych z zastosowaniem europejskiego trzypoziomowego kwestionariusza oceny jakości życia (EQ5D-3L) zebranych w siedmiu punktach czasowych.

Tabela 48.

Średnie wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu

Stan zdrowia	Jakość życia chorych z badania COMPASS	Jakość życia chorych z badania COMPASS dla subpopulacji CAD+PAD	Jakość życia chorych z badania COMPASS dla subpopulacji CAD+ słaba funkcja nerek	Jakość życia chorych z badania COMPASS dla subpopulacji CAD+HF	Źródło
Brak zdarzeń głównych	0,835	0,796	0,813	0,800	Badanie COMPASS (raport NICE TA607)
Pierwsze zdarzenie główne – zawał mięśnia sercowego	0,784	0,745	0,762	0,749	Badanie COMPASS (raport NICE TA607)
Pierwsze zdarzenie główne – udar niedokrwienny mózgu	0,647	0,608	0,625	0,612	Badanie COMPASS (raport NICE TA607)
Pierwsze zdarzenie główne – krwawienie wewnątrzczaszkowe/udar krwotoczny	0,702	0,663	0,680	0,667	Badanie COMPASS (raport NICE TA607)
Po pierwszym zdarzeniu głównym – zawał mięśnia sercowego	0,807	0,768	0,785	0,772	Badanie COMPASS (raport NICE TA607)
Po pierwszym zdarzeniu głównym – udar niedokrwienny mózgu	0,743	0,704	0,721	0,708	Badanie COMPASS (raport NICE TA607)
Po pierwszym zdarzeniu głównym – krwawienie wewnątrzczaszkowe/udar krwotoczny	0,755	0,716	0,733	0,720	Badanie COMPASS (raport NICE TA607)

Źródło: Raport NICE TA607

12.4. Badanie COMPASS LTOLE

Ogólnie wyniki analizy dla punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru lub zawału mięśnia sercowego w kluczowych podgrupach chorych były spójne z wynikami obserwowanymi podczas randomizowanej fazy leczenia, z liczbowo większymi całkowitymi wskaźnikami częstości zdarzeń u chorych z wyższym ryzykiem

początkowym (tj. z CAD i PAD, chorobą wielonaczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek czy cukrzycą).

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 70.

Analiza w podgrupach dla punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru lub zawału mięśnia sercowego (liczba zdarzeń/ 100 pacjento-lat) – porównanie wyników z długoterminowej vs randomizowanej części badania COMPASS

Subgroup	Patients treated with rivaroxaban 2.5 mg twice daily + aspirin once daily			
	During LTOLE (n = 12 964) ^a		During randomized treatment (n = 9 152) ^b	
	N	N/100 p-yrs (95% CI)	N	N/100 p-yrs (95% CI)
CAD				
Yes	310	2.31 (2.06–2.58)	347	2.17 (1.95–2.41)
No	43	2.71 (1.95–3.65)	32	2.28 (1.56–3.22)
PAD				
Yes	115	2.85 (2.35–2.42)	126	2.82 (2.35–3.36)
No	238	2.17 (1.90–2.46)	253	1.96 (1.72–2.21)
CAD plus PAD				
Yes	72	2.93 (2.29–3.69)	94	3.06 (2.47–3.75)
No	281	2.24 (1.98–2.51)	285	1.99 (1.77–2.24)
Polyvascular disease, n (%)				
Yes	90	2.83 (2.28–3.48)	114	3.01 (2.48–3.61)
No	263	2.22 (1.96–2.51)	265	1.95 (1.72–2.20)
Heart failure, n (%)				
Yes	108	3.15 (2.59–3.81)	108	3.13 (2.57–3.78)
No	245	2.11 (1.86–2.39)	271	1.94 (1.72–2.19)
Chronic kidney disease, n (%) [†]				
Yes	95	3.03 (2.45–3.70)	132	3.41 (2.85–4.04)
No	258	2.17 (1.91–2.45)	247	1.83 (1.61–2.07)
Diabetes, n (%)				
Yes	171	3.26 (2.79–3.79)	179	2.74 (2.35–3.17)
No	182	1.86 (1.60–2.15)	200	1.84 (1.60–2.12)
Polyvascular disease, heart failure, chronic kidney disease, or diabetes				
0	79	1.57 (1.24–1.95)	63	1.10 (0.84–1.40)
1	135	2.26 (1.90–2.68)	155	2.26 (1.92–2.65)
2	97	3.11 (2.53–3.80)	112	3.04 (2.51–3.66)
3 or 4	42	4.67 (3.37–6.31)	49	4.40 (3.26–5.82)

Źródło: badanie COMPASS (publikacja Eikelboom 2022)

^aN/100 PY: współczynnik zapadalności był szacowany jako liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia podzielona przez skumulowany czas ryzyka w populacji referencyjnej, gdzie u podmiotu nie występuje już ryzyko po wystąpieniu zdarzenia

^bchorzy przydzieleni losowo do grupy otrzymującej RYW + ASA są również reprezentowani w badaniu LTOLE

12.5. Dodatkowe wyniki z badania VOYAGER PAD

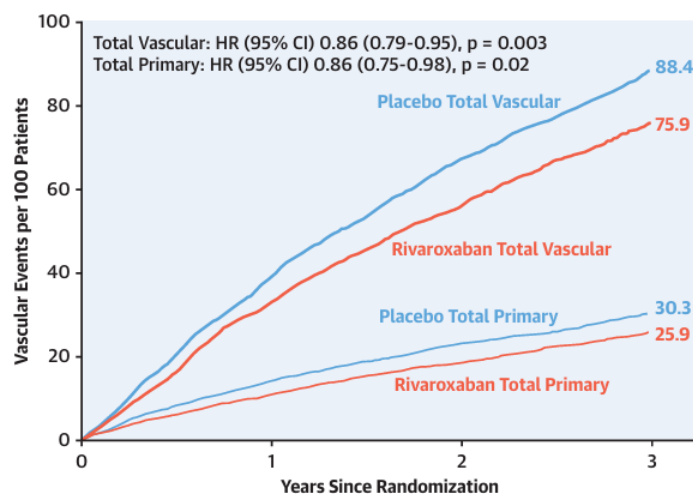
Poniżej przedstawiono dane dotyczące wyników dodatkowych analiz (w tym w podgrupach) dla punktów końcowych ocenianych w badaniu VOYAGER PAD.

12.5.1. Ocena skuteczności

Na rysunku poniżej przedstawiono dla obu badanych grup z publikacji *Bauersachs 2021* skumulowane częstości występowania całkowitych zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego i całkowitych zdarzeń naczyniowych w czasie. W grupie placebo, w czasie 3 lat, szacowana liczba zdarzeń wynosiła 30,3 dla całkowitych zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego i 88,4 dla całkowitych zdarzeń naczyniowych na 100 chorych. W grupie RYW odnotowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń z kategorii pierwszorzędowego punktu końcowego o 14% (HR [95% CI]: 0,86 (0,75; 0,98); p=0,02) i całkowitych zdarzeń naczyniowych o 14% (HR [95% CI]: 0,86 (0,79; 0,95); p=0,003).

Szacuje się, że dzięki RYW uniknięto 4,4 zdarzeń pierwotnych i 12,5 zdarzeń naczyniowych na 100 uczestników w czasie 3 lat. Analizy wrażliwości *post hoc* traktujące ekspozycję na RYW jako zmienną czasową były zgodne z wynikami analizy ITT.

Rysunek 71.
Skumulowana częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego*



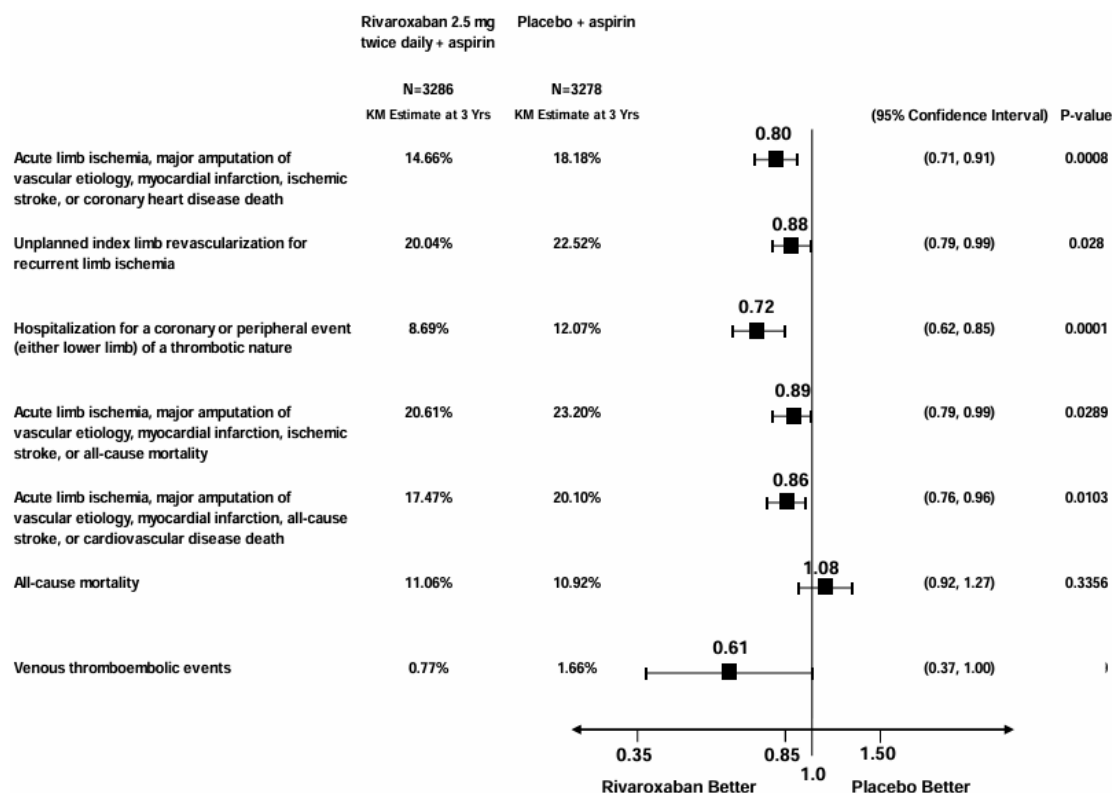
* Zdarzenia na 100 chorych. Szacunkowa liczba zdarzeń na 100 uczestników w grupach rywaroksabanu i placebo po 3 latach wynosiła odpowiednio 25,9 i 30,3 dla całkowitej liczby zdarzeń pierwszorzędowych oraz 75,9 i 88,4 dla całkowitej liczby zdarzeń naczyniowych. RYW zmniejszył całkowitą liczbę zdarzeń pierwszorzędowych o 14% (HR [95% CI]: 0,86 [0,75; 0,98]; p=0,02) i całkowitą liczbę zdarzeń

naczyniowych o 14% (HR [95% CI]: 0,86 [0,79; 0,95]; p=0,003). Wartości p z modeli marginalnych zagrożeń proporcjonalnych ze zgonem nienaczyniowym jako konkurującym zdarzeniem końcowym
Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Bauersachs 2021)

Na rysunku poniżej przedstawiono dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia drugorzędowych punktów końcowych w badaniu VOYAGER PAD. Wyniki wskazują na istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia analizowanych zdarzeń w grupie RYW niż w grupie kontrolnej w analizie wszystkich punktów końcowych, z wyjątkiem zgonów z dowolnej przyczyny.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Rysunek 72. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności



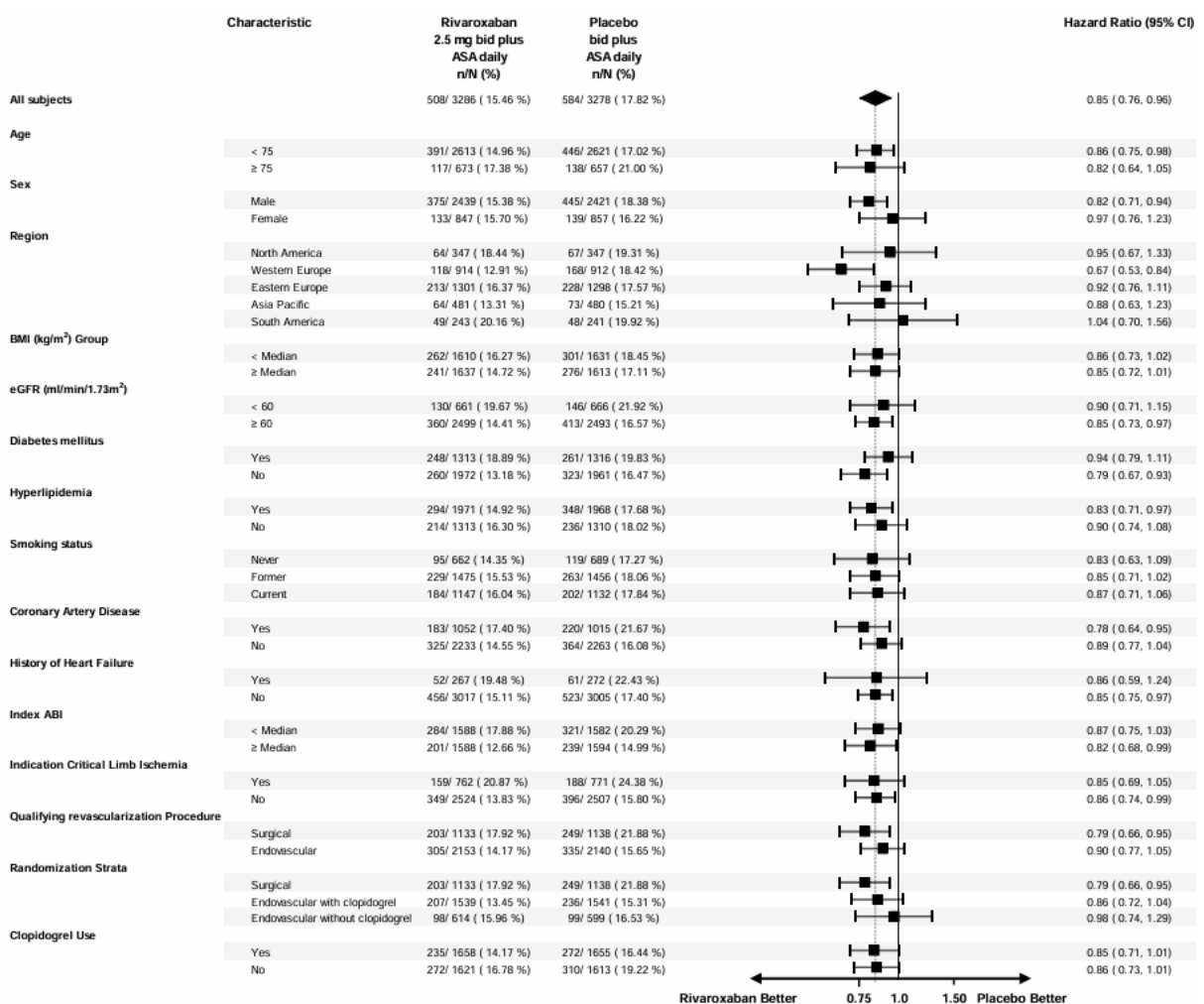
Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Bonaca 2020)

12.5.1.1. Analizy w podgrupach

W przypadku oceny skuteczności dla pierwszorzędnego punktu końcowego dla wszystkich podgrup wykazano korzyść w grupie stosującej RYW w porównaniu do grupy kontrolnej.

Szczegółowe dane podano poniżej.

Rysunek 73.
Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności – analiza w podgrupach



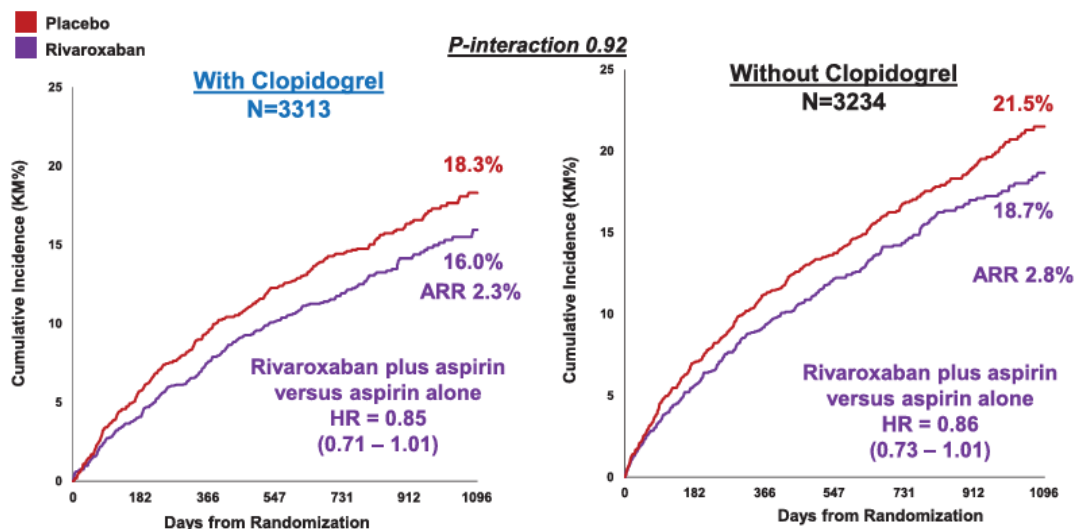
Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Bonaca 2020)

Na rysunkach poniżej oceniono wpływ RYW na pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności (i jego części składowe) u chorych stosujących lub nie klopidogrel w chwili rozpoczęcia badania VOYAGER PAD.

Szczegółowe wyniki podano poniżej.

Rysunek 74.

Wpływ RYW na pierwszorzędowy punkt końcowy (i jego części składowe) dotyczący skuteczności u chorych stosujących lub nie klopidogrel w chwili rozpoczęcia badania



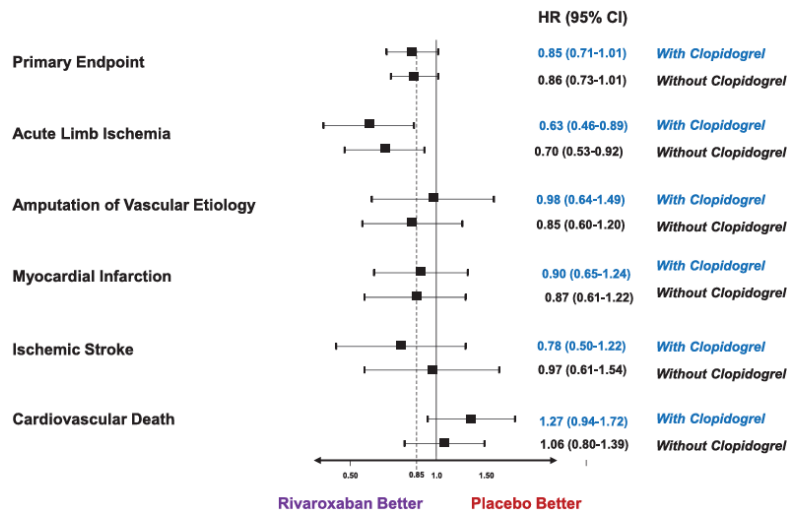
*częstość występowania głównego złożonego wyniku ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwienego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz skumulowana częstość występowania głównego wyniku bezpieczeństwa poważnego krwawienia TIMI (tromboliza w zawale mięśnia sercowego). Dane przedstawiono do 3 lat dla rywaroksabanu z ASA w porównaniu z ASA w monoterapii u chorych leczonych klopidogrelem (A) i u chorych bez klopidogrelu (B) podczas randomizacji. Należy zauważyć, że stosowanie klopidogrelu nie podlegało randomizacji; dlatego nie można przeprowadzić bezpośrednich porównań między stosowaniem klopidogrelu a jego niestosowaniem. ARR oznacza bezwzględną redukcję ryzyka

Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja *Hiatt 2020*)

Poniżej przedstawiono wykresy dotyczące wpływu RYW na pierwszorzędowy punkt końcowy (i jego części składowe) oraz drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności u chorych stosujących lub nie klopidogrel w chwili rozpoczęcia badania.

Rysunek 75.

Wpływ RYW na pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności u chorych stosujących lub nie klopidoogrel w chwili rozpoczęcia badania

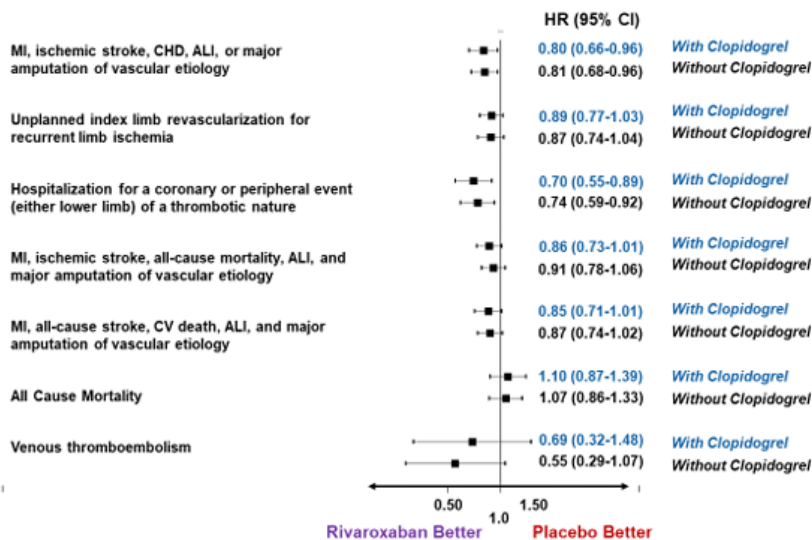


Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Hiatt 2020)

*wszystkie p-wartości dla interakcji wynosiły >0,20

Rysunek 76.

Wpływ RYW na drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności u chorych stosujących lub nie klopidoogrel w chwili rozpoczęcia badania

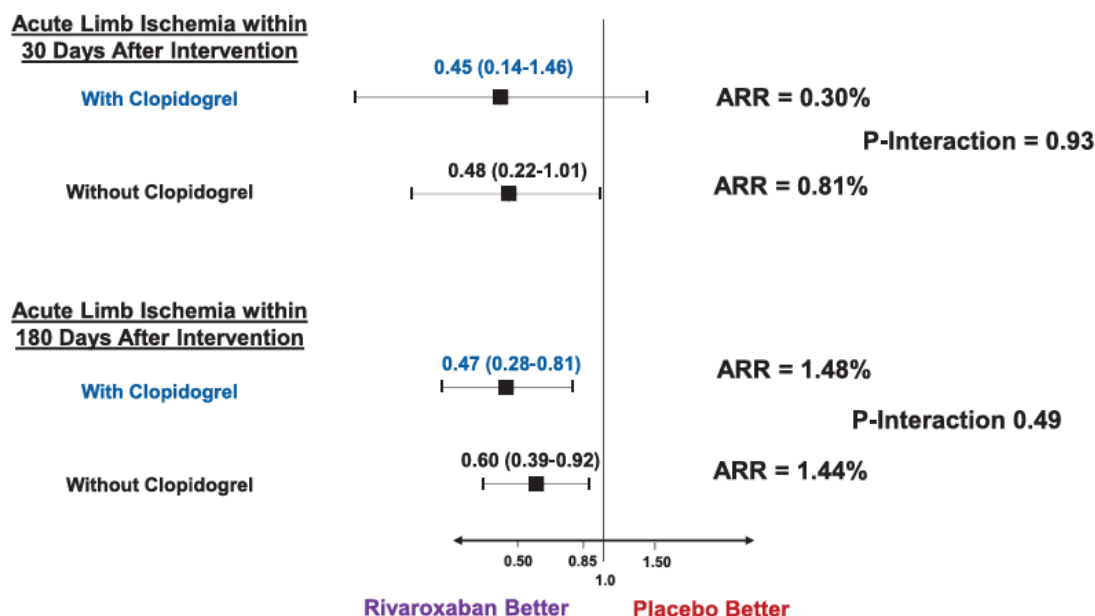


Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Hiatt 2020)

Poniżej przedstawiono dane dotyczące korzyści ze stosowania rywaroksabanu w ostrym niedokrwieniu kończyn (ALI) w zależności od zastosowania klopidoogrelu.

Rysunek 77.

Korzyści ze stosowania rywaroksabanu i ASA w ostrym niedokrwieniu kończyn (ALI) w zależności od zastosowania kłopidogrelu*



*wykres współczynników ryzyka w czasie 30 i 180 dni dla ALI dla RYW lub placebo w zależności od stosowania kłopidogrelu. Wartość p dla interakcji przy użyciu p dla testu trendu. ARR oznacza bezwzględną redukcję ryzyka

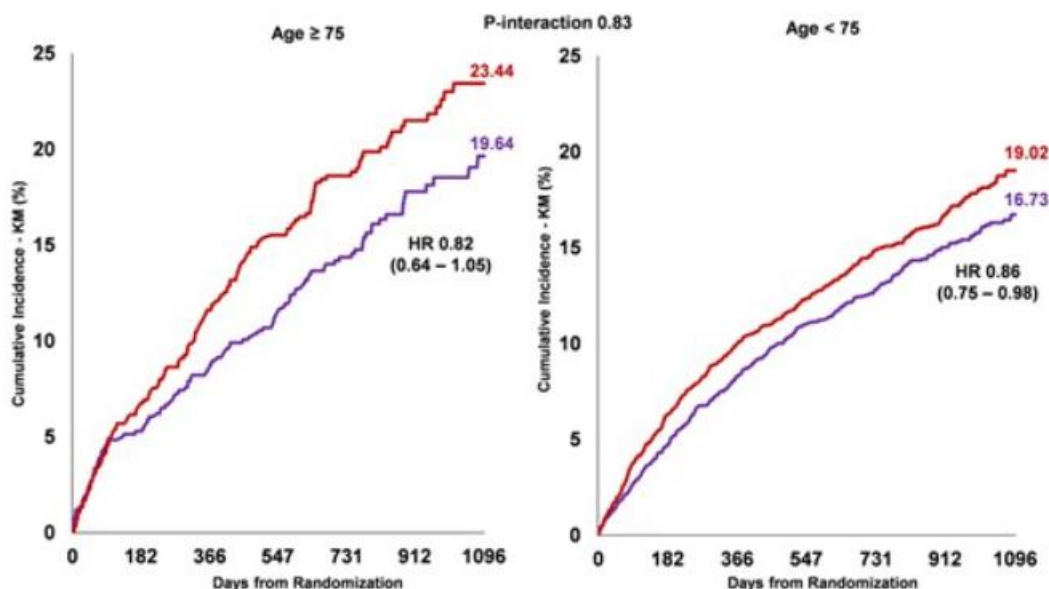
Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Hiatt 2020)

Pierwszorzędowy wynik skuteczności obejmujący ALI, poważną amputację o etiologii naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwieny lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych był konsekwentnie zmniejszany przez RYW u chorych w wieku ≥ 75 r.ż. i u osób w wieku < 75 r.ż. RYW zmniejszył ryzyko wystąpienia pierwszych pięciu wstępnie określonych drugorzędnych wyników i nie było statystycznej heterogeniczności w efekcie leczenia u osób w wieku ≥ 75 r.ż. w porównaniu z < 75 r.ż.

Spośród tych wyników, złożony wynik ALI, poważna amputacja o etiologii naczyniowej, MI, udar niedokrwieny lub zgon z powodu choroby wieńcowej i hospitalizacja z powodu zdarzenia wieńcowego lub obwodowego o charakterze zakrzepowym miały istotnie zmniejszone ryzyko wystąpienia u osób w wieku ≥ 75 r.ż.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

Rysunek 78.
Pierwszorzędowy wynik skuteczności w zależności od wieku chorych*



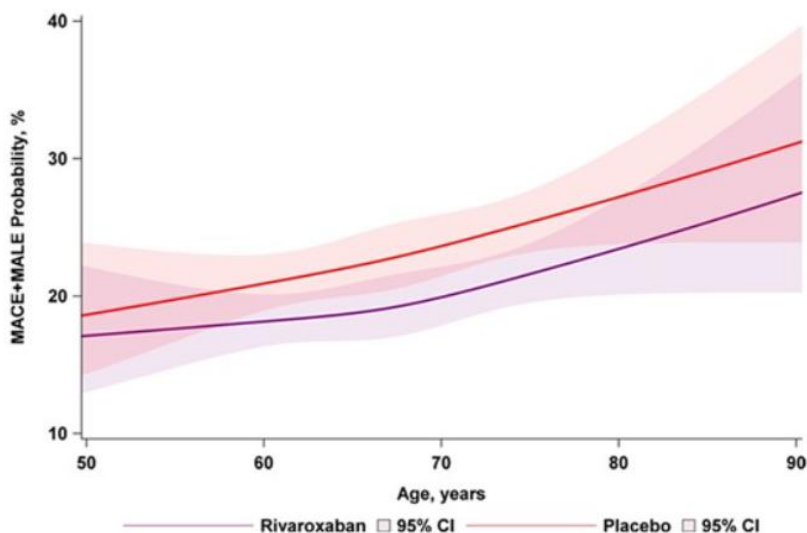
*skumulowane współczynniki zapadalności Kapłana-Meiera (KM) w czasie 3 lat u chorych w wieku ≥ 75 r.ż. (lewy panel) i < 75 r.ż. (prawy panel) stratyfikowane według przydziału leczenia (czerwony = placebo, fioletowy = rywaroksaban) były spójne (wartość p dla interakcji = 0,83)

Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Krantz 2021)

Istniał mniej więcej liniowy związek między wiekiem chorych a ryzykiem pierwszorzędnego punktu końcowego dla skuteczności w obu grupach. Chorzy ≥ 75 r.ż. w porównaniu z < 75 r.ż., którzy zostali zrandomizowani do grupy placebo (ASA \pm kłopidogrel) mieli istotnie wyższe ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego wyniku skuteczności (3-letni wskaźnik KM 23,44% w porównaniu z 19,02%), przy czym prawie u 1 na 4 chorych wystąpiło pierwsze zdarzenie w tym okresie. W grupie starszej w porównaniu z młodszą, szacunki K-M dla ALI (7,01% w porównaniu z 6,24%), dużej amputacji (4,43% w porównaniu z 3,74%), MI (5,95% w porównaniu z 5,04%) i udaru niedokrwienego (3,84% w porównaniu z 2,81%) były istotnie wyższe; a ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (10,32% w porównaniu z 5,48%) było prawie dwukrotnie wyższe w porównaniu z młodszą populacją chorych w grupie leczonej ASA.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

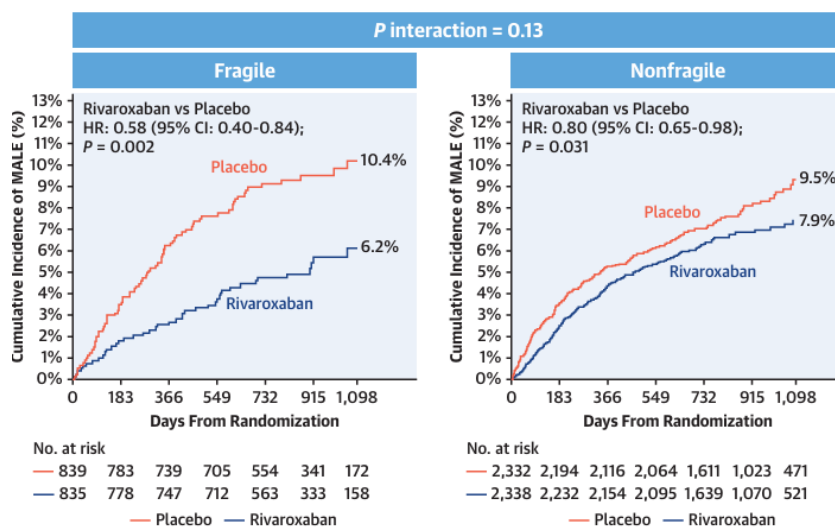
Rysunek 79.
Pierwszorzędowy wynik skuteczności w zależności od wieku i rodzaju leczenia*



*szacowane prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE) lub poważnych niepożądanych zdarzeń kończynowych (MALE) w czasie 3 lat, przedstawione jako funkcja wieku wyjściowego dla każdej grupy. Dane pochodzą z modelu regresji logistycznej z funkcją logit. P-wartość interakcji wynosiła 0,92. Czerwona linia przedstawia prawdopodobieństwo ryzyka dla placebo a fioletowa dla rywaroksabanu. Zacieniowane obszary przedstawiają 95% CI
Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Krantz 2021)

Na poniższych rysunkach zaprezentowano dodatkowe dane z badania VOYAGER PAD w podgrupach analizowanych z względu na status wątlności.

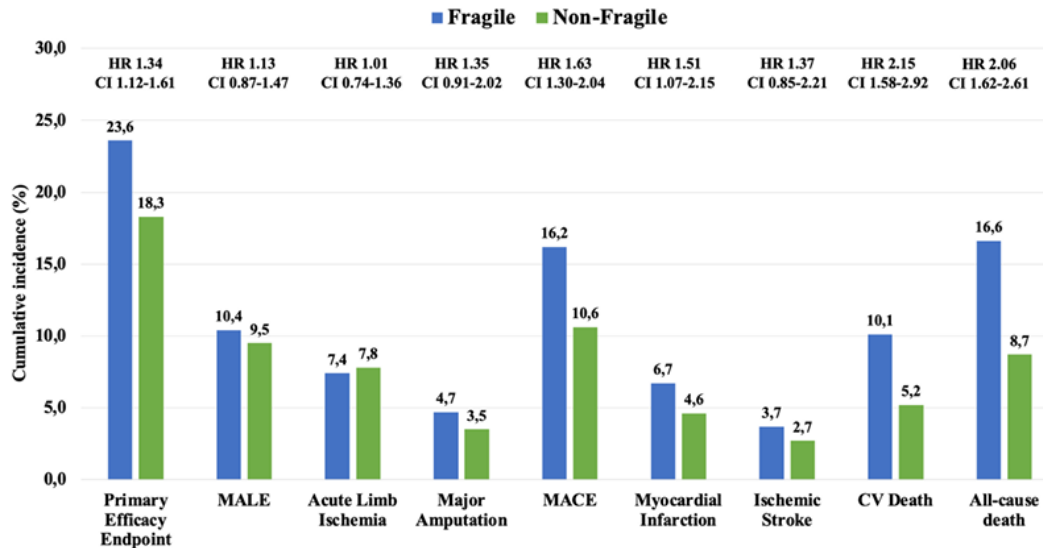
Rysunek 80.
Skumulowana częstość występowania MALE u chorych określonych jako wątli i pozostałych chorych



Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Canonico 2024)

Rysunek 81.

Skumulowana częstość występowania punktów końcowych dot. skuteczności u chorych przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo



Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja *Canonic* 2024)

12.5.1.2. Analiza dla zdarzeń naczyniowych i zakrzepowych

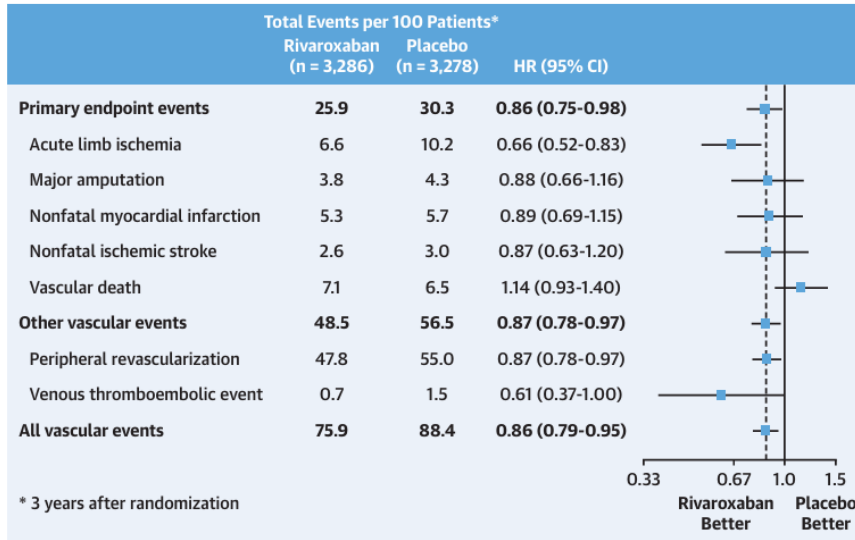
Na poniższym rysunku przedstawiono HR i szacowane 3-letnie częstości występowania całkowitych zdarzeń naczyniowych ogółem i w podziale według typu zdarzenia, w tym oczekiwaną liczbę zdarzeń w czasie 3 lat na 100 uczestników dla każdej grupy leczonej.

Oszacowano, że w czasie 3 lat, dzięki leczeniu rywaroksabanem uniknięto 4,4 zdarzeń pierwotnych i 12,5 zdarzeń naczyniowych na 100 chorych. Pod względem poszczególnych typów zdarzeń RYW znacząco zmniejszył ryzyko całkowitej ostrej niedokrwistości kończyn, rewaskularyzacji obwodowej i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w obrębie żył.

W odniesieniu do rewaskularyzacji obwodowej korzyść ze stosowania rywaroksabanu w porównaniu z placebo była spójna dla podgrup zdarzeń zdefiniowanych według rodzaju kończyny oraz dla podgrup chorych zdefiniowanych według sposobu indeksowanej rewaskularyzacji (chirurgiczna: 346 zdarzeń dla rywaroksabanu, 359 zdarzeń dla placebo; HR [95% CI]: 0,98 [0,80; 1,20]; i wewnątrznaczyniowa: 1 070 zdarzeń dla rywaroksabanu, 1 259 zdarzeń dla placebo; HR [95%CI]: 0,84 [0,74; 0,96]; p dla interakcji 0,22).

Rysunek 82.

Wpływ leczenia na całkowitą liczbę zdarzeń naczyniowych według typu zdarzenia



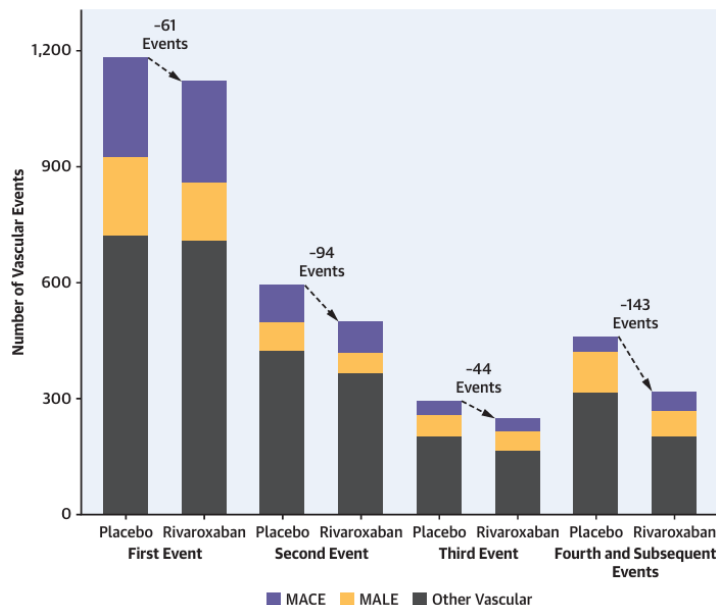
Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Bauersachs 2021)

W grupie RYW odnotowano 342 mniej całkowitych zdarzeń naczyniowych (2 186 zdarzeń w przypadku rywaroksabanu, 2 528 zdarzeń w przypadku placebo), w tym 61 mniej pierwszych zdarzeń naczyniowych (1 120 zdarzeń w przypadku rywaroksabanu w porównaniu z 1 181 w przypadku placebo) i 281 mniej kolejnych zdarzeń naczyniowych. Analiza pierwszych zdarzeń odzwierciedla tylko 18% całkowitej redukcji zdarzeń związanej z leczeniem rywaroksabanem w okresie dla mediany wynoszącej 2,5 roku.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 83.

Analiza dla pierwszych i kolejnych zdarzeń naczyniowych w badaniu VOYAGER PAD



Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Bauersachs 2021)

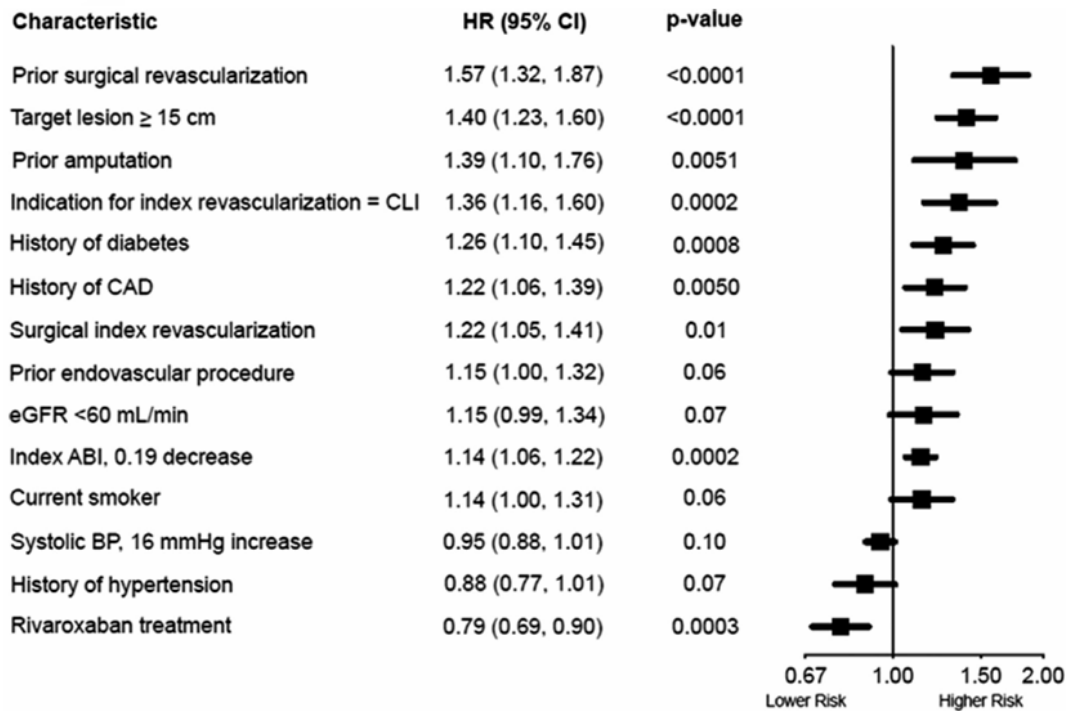
Najsilniejsze czynniki związane z ryzykiem zakrzepicy związane z większym nasileniem choroby to wcześniejsza rewaskularyzacja chirurgiczna, zmiana docelowa ≥ 15 cm, wcześniejsza amputacja i CLI jako wskazanie do rewaskularyzacji wskaźnikowej. Dane demograficzne, takie jak cukrzyca lub obecność choroby wielonaczyniowej były związane z tym ryzykiem.

Dane przedstawione w publikacji Berkowitz 2022 wskazują, że leczenie rywaroksabanem wiązało się z obniżonym ryzykiem wystąpienia całkowitych zdarzeń zakrzepowych (HR [95% CI] : 0,79 [0,69; 0,90]; p = 0,0003).

Co ważne, po uwzględnieniu wszystkich wyjściowych cech związanych z ryzykiem wystąpienia zdarzeń zakrzepowych, skuteczność rywaroksabanu nie została zmodyfikowana przez zastosowanie kłopidogrelu w chwili randomizacji do badania: w grupie bez kłopidogrelu HR [95% CI]: 0,78 [0,66; 0,94]; z kłopidogrelem HR [95% CI]: 0,79 [0,66; 0,96]; p-interakcji = 0,93.

Rysunek 84.

Niezależne czynniki determinujące całkowitą liczbę zdarzeń zakrzepowych*



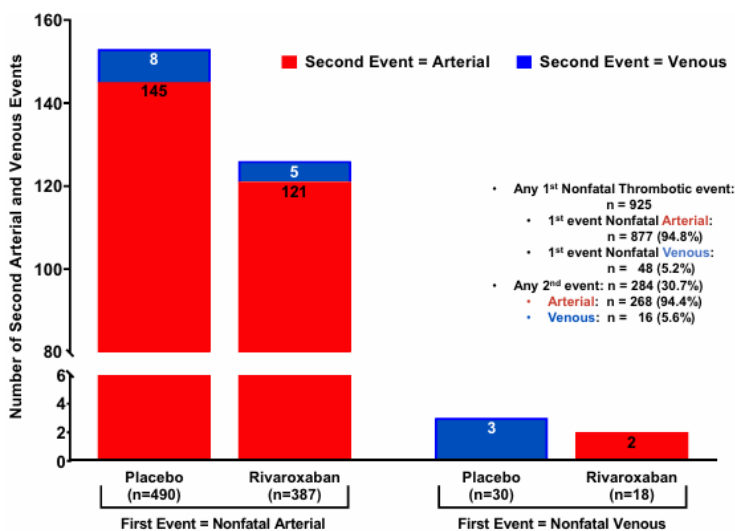
*przedstawiono podstawowe cechy chorego i procedury związane z ryzykiem zakrzepicy tętniczej i żyłnej po modelowaniu wieloczynnikowym

Źródło: badanie VOYAGER PAD (Berkowitz 2022)

Całkowitą liczbę zdarzeń u chorych, u których wystąpiło drugie tętnicze lub żyłne zdarzenie zakrzepowe, przedstawiono poniżej, na rysunku. Spośród 925 chorych z pierwszym zdarzeniem nieprowadzącym do zgonu, 284 (30,7%) doświadczyło drugiego zdarzenia, przy czym 94,4% było tętnicze, a 5,6% żyłne.

Rysunek 85.

Drugie zdarzenia zakrzepowe tętnicze i żyłne według rodzaju pierwszego zdarzenia nieprowadzącego do zgonu w badaniu VOYAGER PAD.

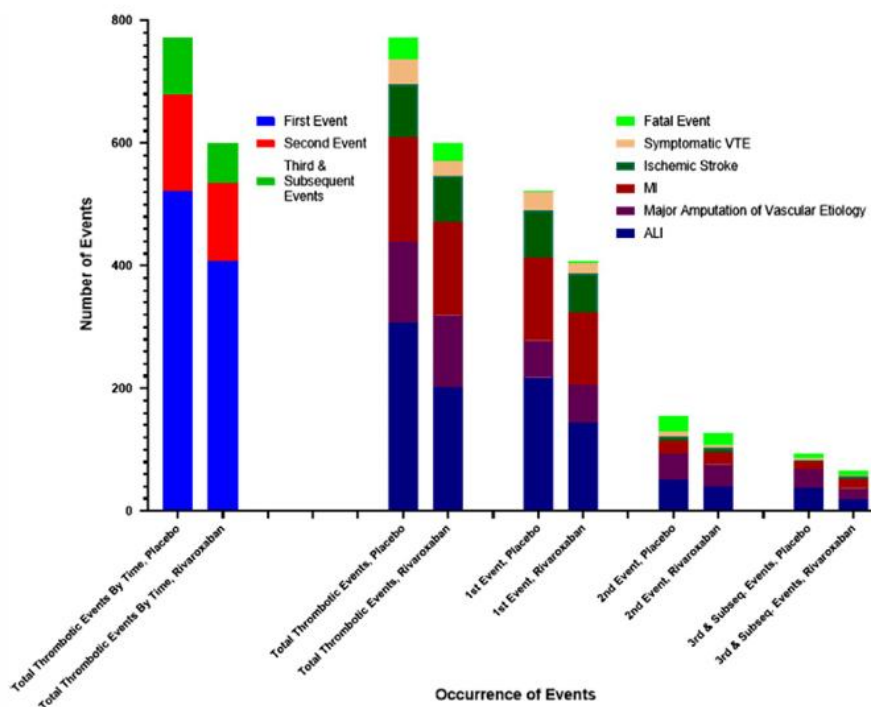


*przedstawiono liczbę drugich zdarzeń zakrzepowych według rodzaju pierwszego zdarzenia nieprowadzącego do zgonu, skategoryzowanego jako tętnicze i żyłne oraz według grupy leczonej. Uwaga: Spośród 929 chorych z pierwszymi zdarzeniami, u wszystkich oprócz 4 wystąpił zgon. Zdarzenia tętnicze i żyłne obejmują ostre niedokrwienie kończyny, poważną amputację z przyczyn naczyniowych, zawał serca, udar niedokrwienny i objawową ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna)

Źródło: badanie VOYAGER PAD (Berkowitz 2022)

Na rysunku poniżej przedstawiano rozkład pierwszych, drugich, trzecich i kolejnych oraz całkowitych tętniczych i żylnych zdarzeń zakrzepowych, uporządkowanych według składowych zdarzeń: ALI, duża amputacja o etiologii naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, objawowa VTE i zdarzenia śmiertelne. Kolejne zdarzenia zakrzepowe występowały zgodnie ze wzorem rozkładu podobnym do tego obserwowanego w przypadku pierwszych zdarzeń.

Rysunek 86.
Rozkład wszystkich (pierwszych i kolejnych) zdarzeń zakrzepowych tętnicznych i żylnych*



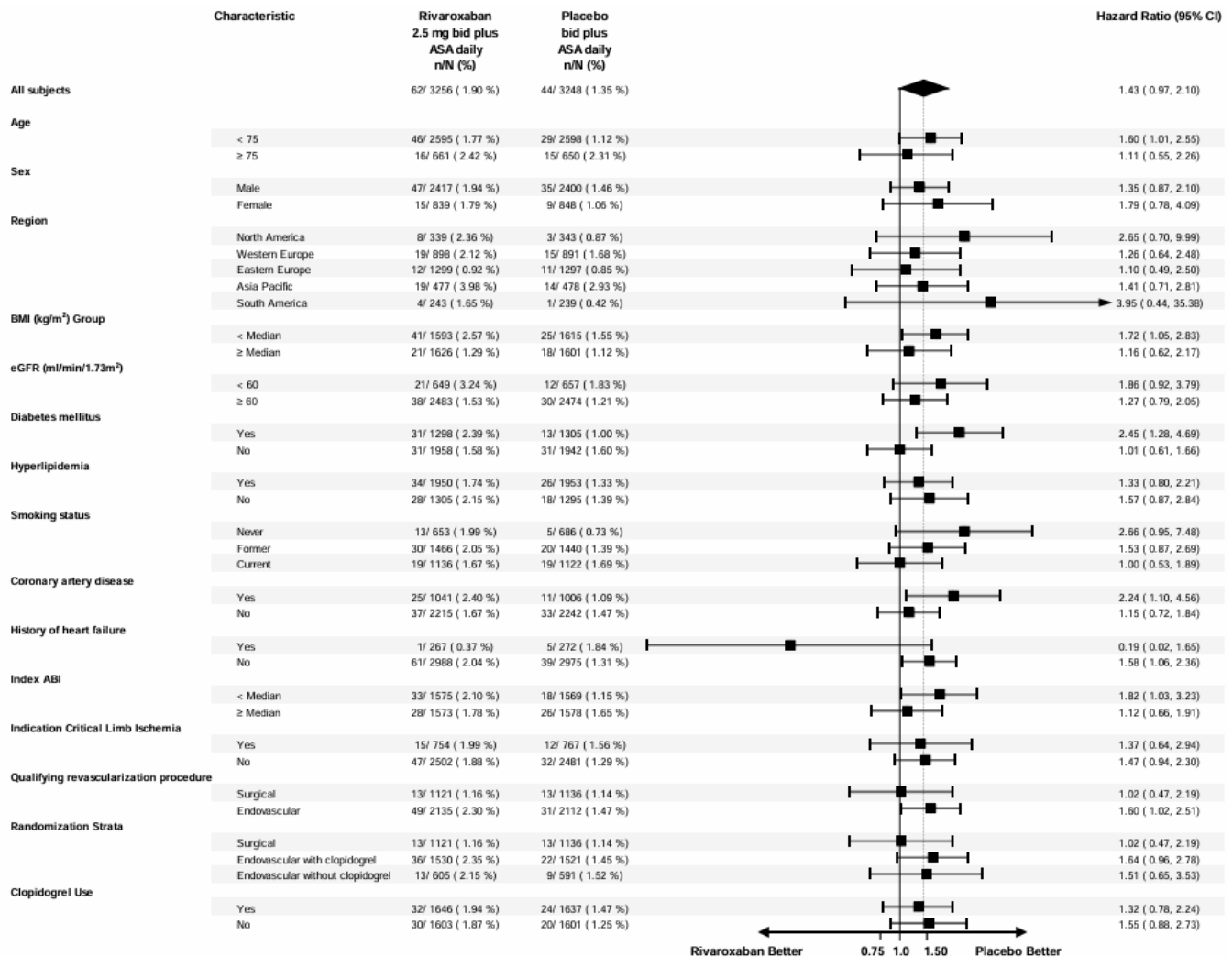
*Rozkład pierwszych, drugich, trzecich i kolejnych tętnicznych i żylnych zdarzeń zakrzepowych w grupach otrzymujących placebo i RYW jest przedstawiona wraz z występowaniem zdarzeń śmiertelnych i nieprowadzących do zgonów
Źródło: badanie VOYAGER PAD (Berkowitz 2022)

12.5.2. Ocena bezpieczeństwa

W przypadku oceny bezpieczeństwa dane dla większości rozpatrywanych podgrup wskazują na korzyść w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy stosującej RYW w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego.

Szczegółowe dane podano poniżej.

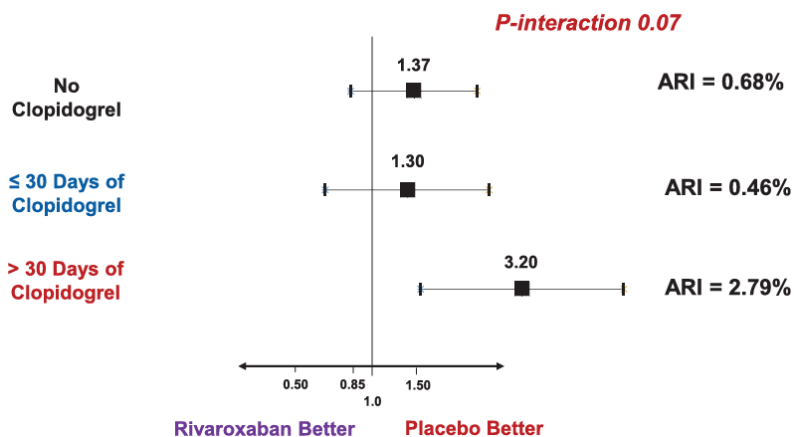
Rysunek 87
Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa – analiza w podgrupach



Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Bonaca 2020)

Ryzyko poważnego krwawienia wg ISTH w czasie 365 dni w zależności od narażenia chorych na kłopidogrel przeanalizowano na rysunku poniżej. Wartość p dla interakcji analizowanych grup wynosiła 0,07.

Rysunek 88.
Poważne krwawienie wg ISTH w czasie 365 dni w zależności od narażenia na kłopidogrel*

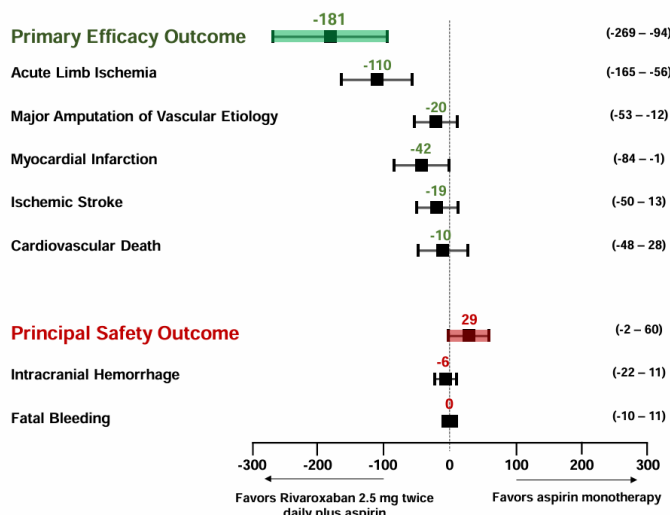


*wykres dotyczy poważnego krwawienia wg ISTH do 1 roku obserwacji w zależności od ekspozycji na kłopidogrel (brak, ≤30 dni i >30 dni). Dane pochodzą z zestawu danych z analizy bezpieczeństwa obejmującego chorych w trakcie leczenia, w tym 2 dni po zaprzestaniu leczenia. P-wartość wskazano dla trendu przy użyciu liniowego testu trendu za pomocą oświadczenia kontrastowego. U chorych przydzielonych losowo do grupy rywaroksabanu wskaźnik krwawienia (n/N) wyniósł 2,25% bez kłopidogrelu, 2,24% z kłopidogrelem ≤30 dni i 3,74% z kłopidogrelem >30 dni. Odpowiednie wskaźniki w grupie placebo wynosiły odpowiednio 1,69%, 1,73% i 1,18%. ARI oznacza bezwzględny wzrost ryzyka
Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Hiatt 2020)

12.5.3. Stosunek korzyści i ryzyka

Na poniższym rysunku przedstawiono wyniki analizy stosunku korzyści do ryzyka w badaniu VOYAGER PAD, tj. – pierwszorzędowe punkty końcowe w ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa, którym udało się zapobiec, i które wystąpiły u 10 000 chorych leczonych RYW przez rok.

Rysunek 89.
Stosunek korzyści i ryzyka w badaniu VOYAGER PAD

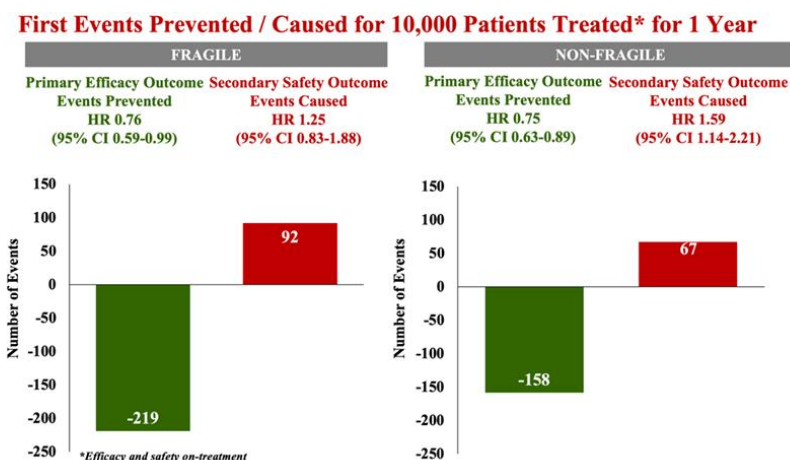


Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Bonaca 2020)

Dane przedstawione w publikacji *Canonico 2024* wskazują, że w podgrupie wątłych chorych terapia RYW+ASA pozwala zapobiec 219 pierwszorzędownym punktom w ramach oceny skuteczności kosztem 92 poważnych krwawień wg definicji ISTH na każde 10 000 chorych leczonych rywaroksabanem przez 1 rok.

Dane przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 90.
Stosunek korzyści do ryzyka stosowania RYW z uwzględnieniem poważnego krwawienia wg ISTH w badaniu VOYAGER PAD – wyniki dla chorych stosujących leczenie u wątłych chorych (lewy panel) i pozostałych chorych (prawy panel)



Źródło: badanie VOYAGER PAD (publikacja Canonico 2024)

12.6. Dodatkowe wyniki z badania *COMMANDER HF*

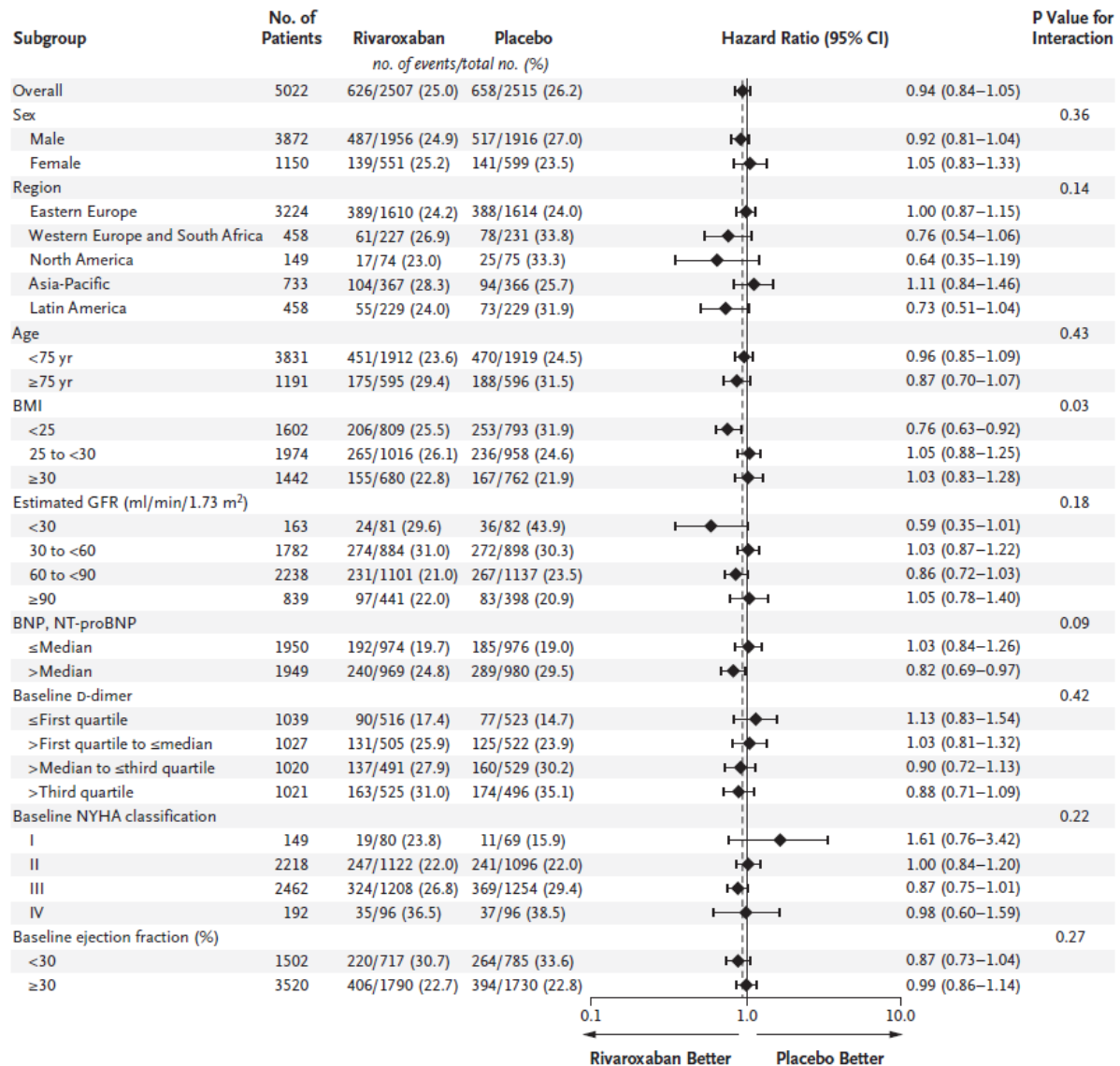
12.6.1. Analiza w podgrupach dla pierwszorzędowego punktu końcowego

Na rysunku poniżej przedstawiono wyniki analizy w podgrupach dla pierwszorzędowego punktu końcowego złożonego ze zgonu z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego i udaru dla chorych na HF i CAD, którzy przeszli epizod zdekompensowanego HF. Wszystkie podgrupy były wcześniej określone.

Punkt końcowy złożony dotyczący zgonu z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego i udaru, został zaobserwowany u podobnej liczby chorych stosujących PLC oraz RYW, niezależnie od analizowanej podgrupy.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunkach poniżej.

Rysunek 91
Analiza w podgrupach dla pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu COMMANDER HF*

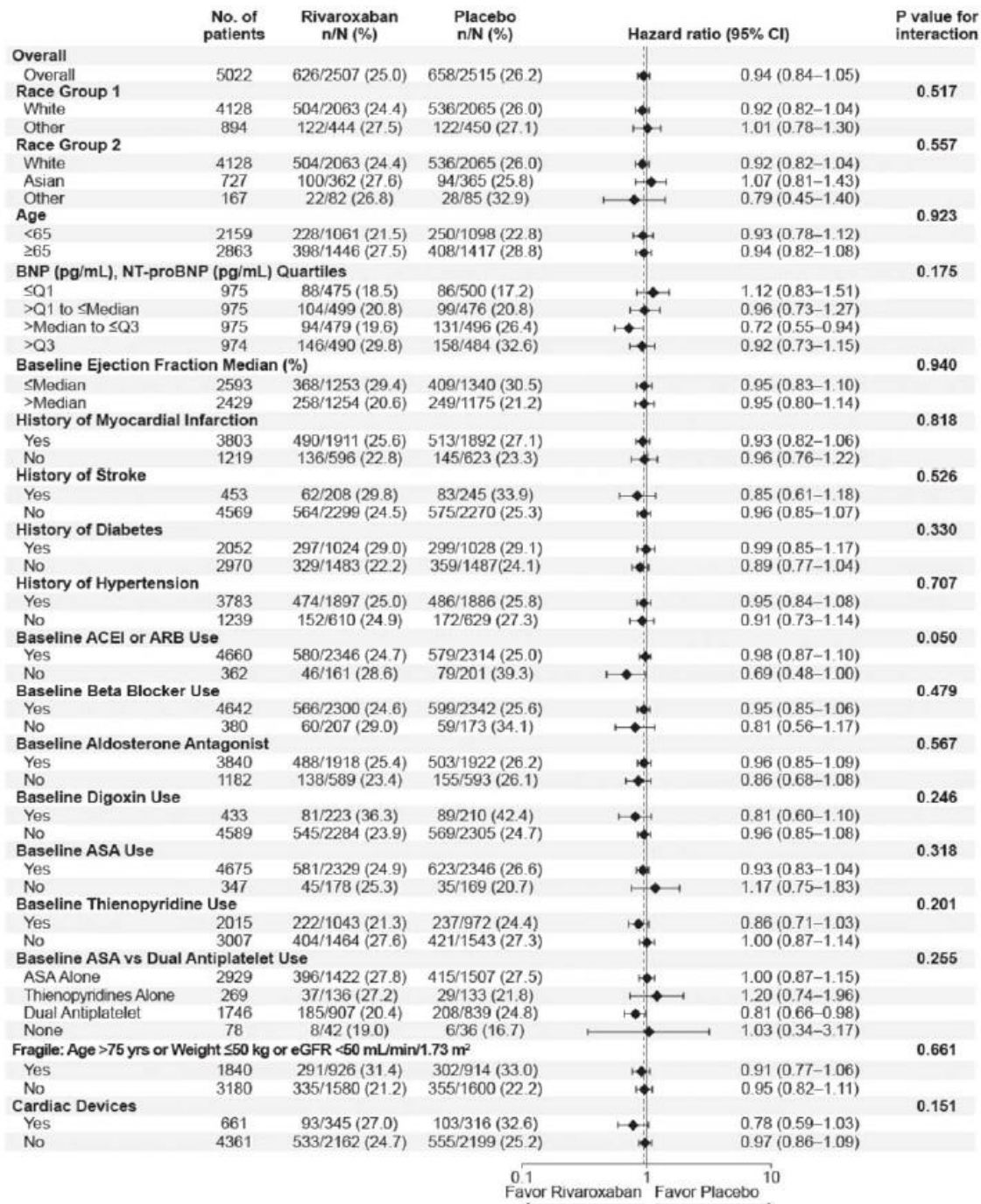


*Analiza w podgrupach dla pierwszorzędnego punktu końcowego złożonego ze zgonu z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego i udaru dla chorych na HF i CAD, którzy przeszli epizod zdekompenowanego HF; wszystkie podgrupy były wcześniej określone. Współczynniki ryzyka i 95% przedziały ufności pochodzą z modelu proporcjonalnych hazardów Coxa stratyfikowanego według regionu, przy czym jedynym efektem jest grupa badana.

Przerwana linia pionowa wskazuje współczynnik ryzyka w całej populacji objętej badaniem. Dla podgrupy regionu model hazardu Coxa jest niestratyfikowany. Wartość P (dwustronna) interakcji grupy badawczej i każdej podgrupy wyjściowej opiera się na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa stratyfikowanym według regionu. Terminy w modelu hazardów Coxa to grupa badana, podgrupa wyjściowa i ich interakcja

Źródło: badanie COMMANDER HF (publikacja Zannad 2018)

Rysunek 92
Analiza w dodatkowych podgrupach dla pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu COMMANDER HF*



*Analiza w dodatkowych podgrupach dla pierwszorzędnego punktu końcowego złożonego ze zgonu z dowolnej przyczyny, zawału mięśnia sercowego i udaru dla chorych na HF i CAD, którzy przeszli epizod zdekompenowanego HF; chorzy z brakującymi danymi dla każdej ze zmiennych nie byli włączani do tej analizy. Współczynniki ryzyka i 95% przedziały ufności pochodzą z modelu proporcjonalnych hazardów Coxa stratyfikowanego według regionu. Terminy w modelu hazardów Coxa to grupa badana, podgrupa wyjściowa i ich interakcja. Wartość P (dwustronna) interakcji grupy

badawczej i każdej podgrupy wyjściowej opiera się na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa stratyfikowanym według regionu

Źródło: badanie *COMMANDER HF* (publikacja *Zannad 2018*)

12.7. Dodatkowe dane z rejestru XATOA oraz porównawcza analiza danych z rejestru XATOA i badania COMPASS

12.7.1. Wskaźniki występowania zdarzeń klinicznych

Aby uwzględnić różne okresy obserwacji w badaniach XATOA (15 miesięcy) i COMPASS (23 miesiące), obliczono wskaźniki częstości występowania zdarzeń klinicznych na 100 PY.

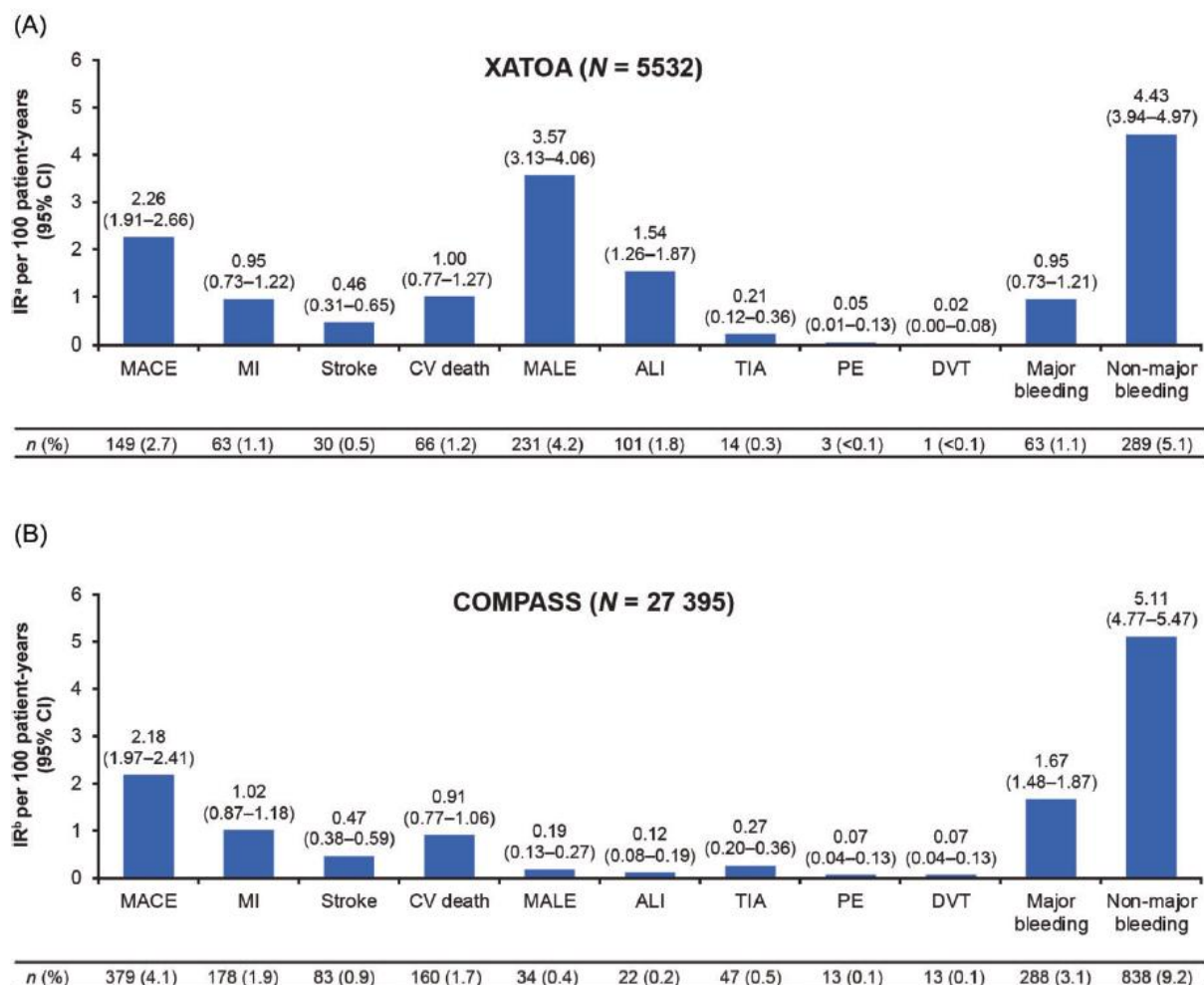
Chociaż badań nie można bezpośrednio porównywać, roczne wskaźniki częstości występowania MACE w badaniu XATOA i ramieniu DPI badania COMPASS były wysoce spójne. W badaniu XATOA wskaźnik klinicznie rozpoznanego poważnego krwawienia (0,95 na 100 PY) był stosunkowo niższy niż wskaźnik zdarzeń niedokrwiniennych, takich jak MACE (2,26 na 100 PY). W badaniu COMPASS wskaźnik poważnego krwawienia (1,67 na 100 PY) również był niższy niż wskaźnik MACE (2,18 na 100 PY). Natomiast wskaźnik krwawienia innego niż poważne był nieznacznie niższy w badaniu XATOA (4,43 na 100 PY) niż w badaniu COMPASS (5,11 na 100 PY). Niższe wskaźniki krwawienia w badaniu XATOA w porównaniu do badania COMPASS mogą być związane z różnymi czynnikami. Na przykład lekarze mogli w praktyce klinicznej wybrać rozpoczęcie terapii DPI u chorych z mniejszym ryzykiem krwawienia.

Dla większości punktów końcowych zaobserwowane IR (wskaźnik częstości) były podobne w rejestrze XATOA oraz w badaniu COMPASS. Wyższe IR były obserwowane dla zdarzeń związanych z kończynami, co może być związane z większym odsetkiem włączonych do rejestru XATOA chorych na PAD w porównaniu do badania COMPASS. Duży odsetek włączonych chorych z PAD może wskazywać także na to, że chorzy na PAD są traktowani priorytetowo w przypadku terapii DPI w praktyce klinicznej.

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunku poniżej.

Rysunek 93.

Wskaźniki występowania zdarzeń klinicznych w badaniu XATOA (A)* i w grupie DPI badania COMPASS (B).



*krwawienie w badaniu XATOA przedstawiono dla chorych z populacji bezpieczeństwa (N = 5 615)

^aIR była zdefiniowana jako liczba chorych, u których wystąpiło określone zdarzenie, podzielona przez całkowity czas obserwacji wszystkich chorych. W przypadku chorych, u których wystąpiło zdarzenie, czas ekspozycji został skrócony w momencie pierwszego wystąpienia zdarzenia (lub w momencie rozpoczęcia leczenia RYW, gdy brakowało daty zdarzenia)

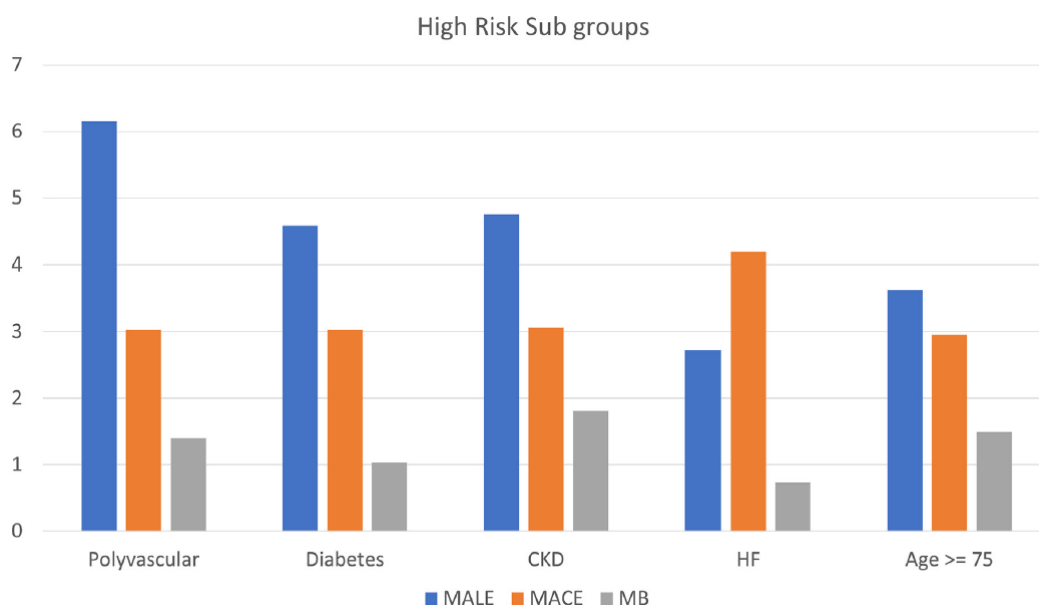
^bIR był oszacowany jako liczba chorych, u których wystąpiły incydenty, podzielona przez skumulowany czas ryzyka w populacji referencyjnej, gdzie chory nie był już zagrożony po wystąpieniu zdarzenia
Źródło: XATOA (Fox 2022)

Potwierdzono, że podgrupy wysokiego ryzyka zidentyfikowane w badaniu COMPASS, leczone terapią skojarzoną RYW 2,5 mg bid i ASA miały wysokie ryzyko występowania MACE lub MALE w badaniu XATOA. Obejmowało to osoby z chorobą wielonaczyniową, cukrzycą, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek w wywiadzie lub w wieku ≥ 75 r.ż.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 94.

Wskaźniki częstości zdarzeń MALE, MACE oraz poważnych krwawień (MB) skorygowane o ekspozycję w podgrupach dużego ryzyka*



*tj. wśród chorych z chorobą wielonaczyniową, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, niewydolnością serca w wywiadzie oraz w wieku ≥ 75 r.ż.

Źródło: badanie XATOA (publikacja Anand 2024)

Stałe nachylenie krzywych przedstawiających skumulowane wskaźniki częstości występowania zdarzeń wskazuje na to, że liczba zdarzeń rosła w stałym tempie w całym okresie obserwacji w badaniach XATOA i COMPASS. Skumulowane wskaźniki częstości MACE oceniane w punkcie czasowym 720 dni prezentowały się podobnie dla badania XATOA oraz COMPASS. W badaniu XATOA wskaźnik częstości występowania MALE był znacznie wyższy w porównaniu do badania COMPASS.

Dla ciężkich krwawień skumulowany wskaźnik częstości świadczył na korzyść stosowania interwencji w praktyce klinicznej w związku z zaobserwowaniem znacząco niższego wskaźnika poważnych krwawień w porównaniu do badania COMPASS.

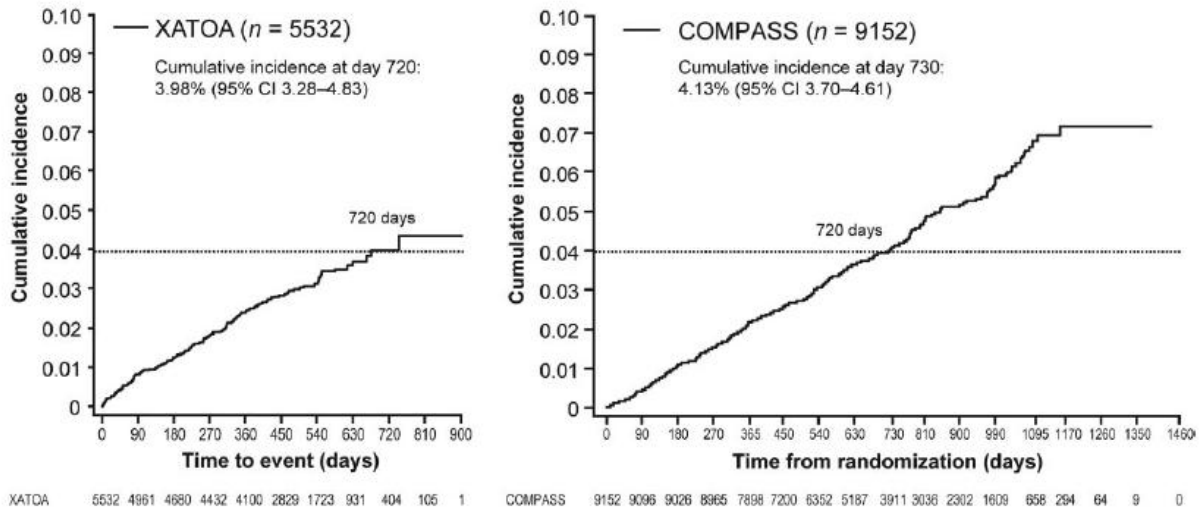
Warto zwrócić uwagę na to, że wykresy przedstawiające skumulowane wskaźniki częstości występowania punktu końcowego: niedokrwienie kończyn ostre/o ciężkim stopniu nasilenia nie były dostępne dla badania COMPASS (zaprezentowano wyłącznie wykres dla badania XATOA).

Szczegółowe informacje są przedstawione na rysunkach poniżej.

Rysunek 95.

Skumulowane wskaźniki częstości występowania zdarzeń klinicznych w badaniu XATOA oraz w ramieniu stosującym DPI w badaniu COMPASS dla punktu końcowego: poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe (MACE)

(A) MACE

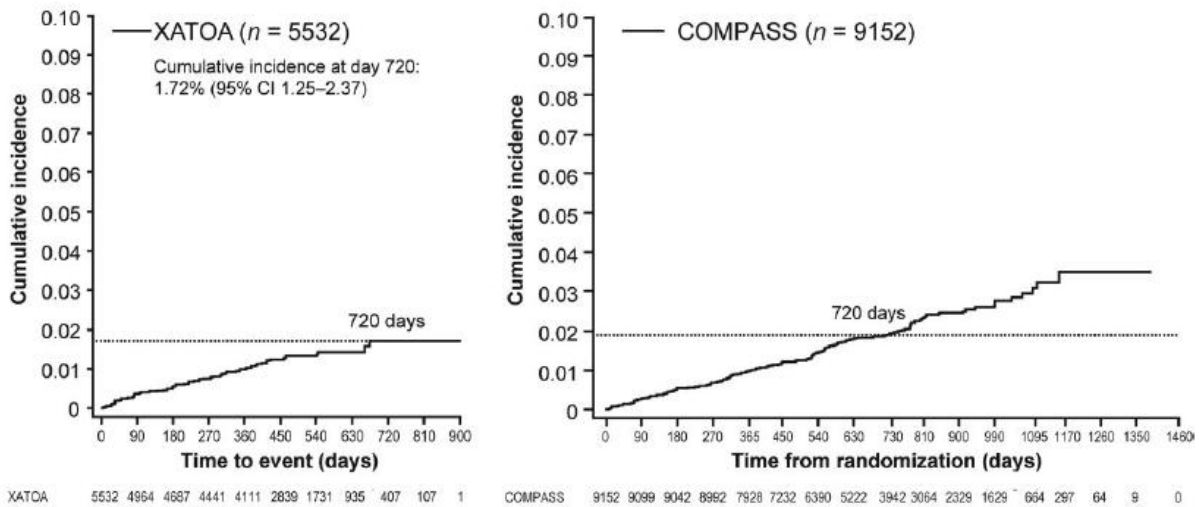


Źródło: XATOA (Fox 2022)

Rysunek 96.

Skumulowane wskaźniki częstości występowania zdarzeń klinicznych w badaniu XATOA oraz w ramieniu stosującym DPI w badaniu COMPASS dla punktu końcowego: zawał mięśnia sercowego (MI)

(B) MI

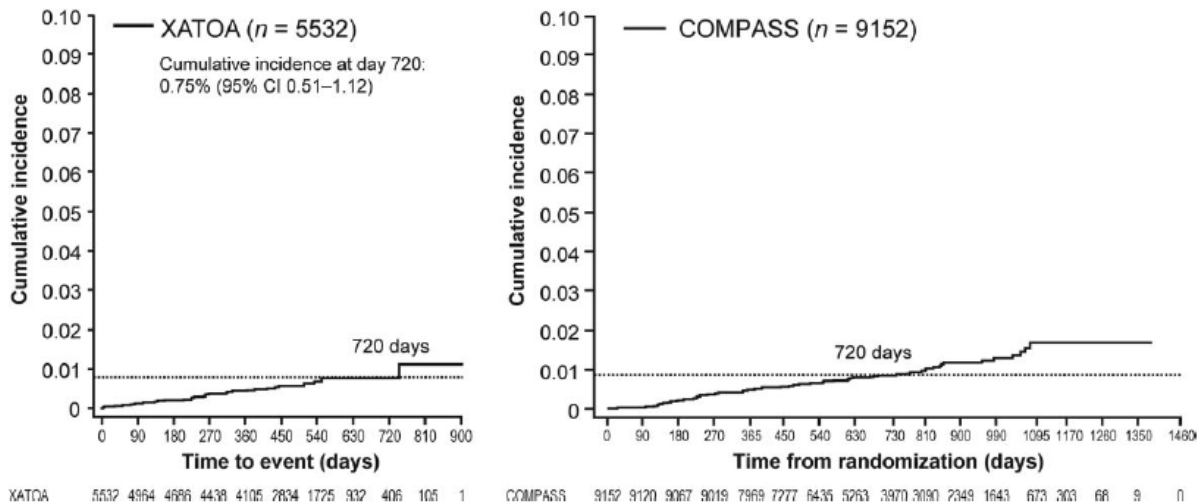


Źródło: XATOA (Fox 2022)

Rysunek 97.

Skumulowane wskaźniki częstości występowania zdarzeń klinicznych w badaniu XATOA oraz w ramieniu stosującym DPI w badaniu COMPASS dla punktu końcowego: udar

(C) Stroke

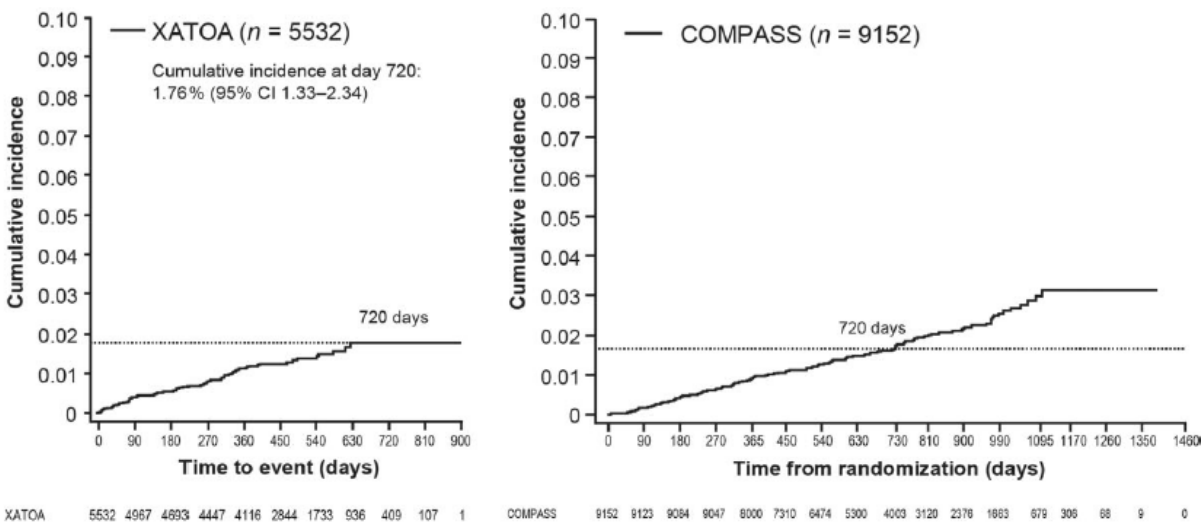


Źródło: XATOA (Fox 2022)

Rysunek 98.

Skumulowane wskaźniki częstości występowania zdarzeń klinicznych w badaniu XATOA oraz w ramieniu stosującym DPI w badaniu COMPASS dla punktu końcowego: zgon z przyczyn CV

(D) CV death

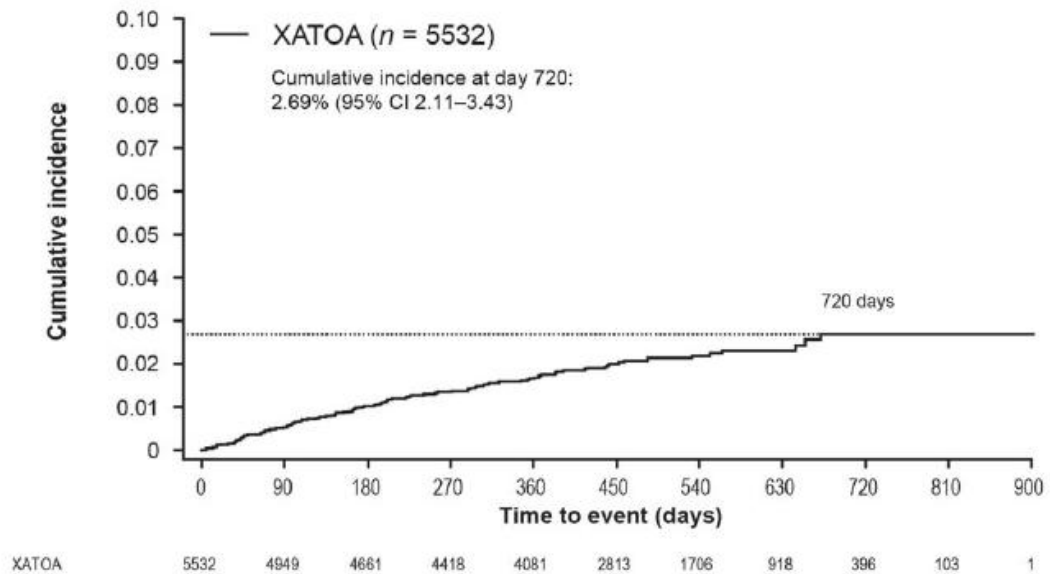


Źródło: XATOA (Fox 2022)

Rysunek 99

Skumulowane wskaźniki częstości występowania zdarzeń klinicznych w badaniu XATOA dla punktu końcowego: niedokrwienie kończyn ostre/o ciężkim stopniu nasilenia*

(E) Acute/severe limb ischaemia*



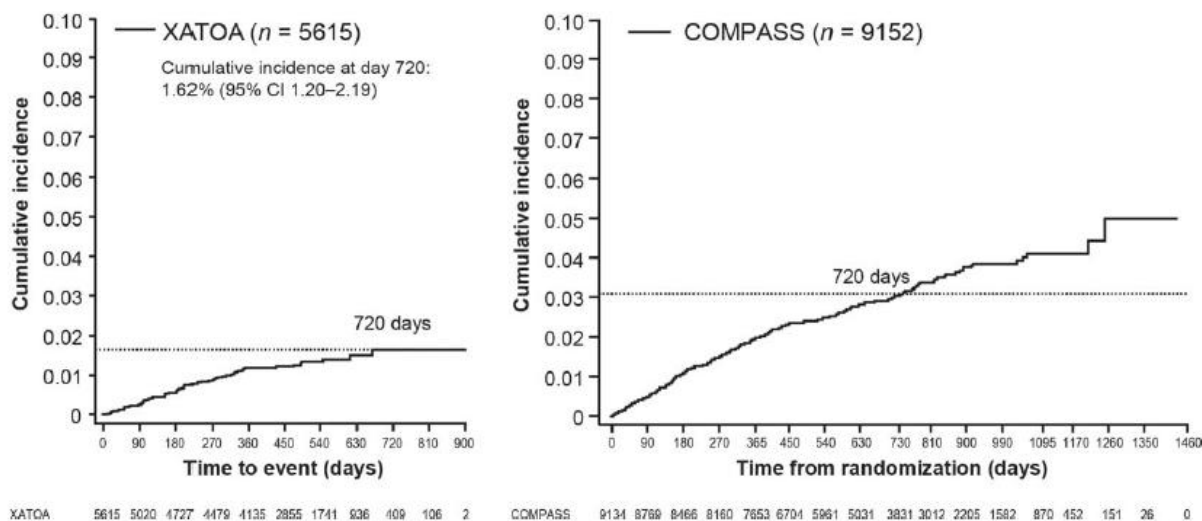
Źródło: XATOA (Fox 2022)

*Wykres dla tego punktu końcowego nie jest dostępny dla badania COMPASS. Przedstawione są najbardziej dopasowane dostępne wartości.

Rysunek 100.

Skumulowane wskaźniki częstości występowania zdarzeń klinicznych w badaniu XATOA oraz w ramieniu stosującym DPI w badaniu COMPASS dla punktu końcowego: ciężkie (poważne) krwawienia

(F) Major bleeding



Źródło: XATOA (Fox 2022)

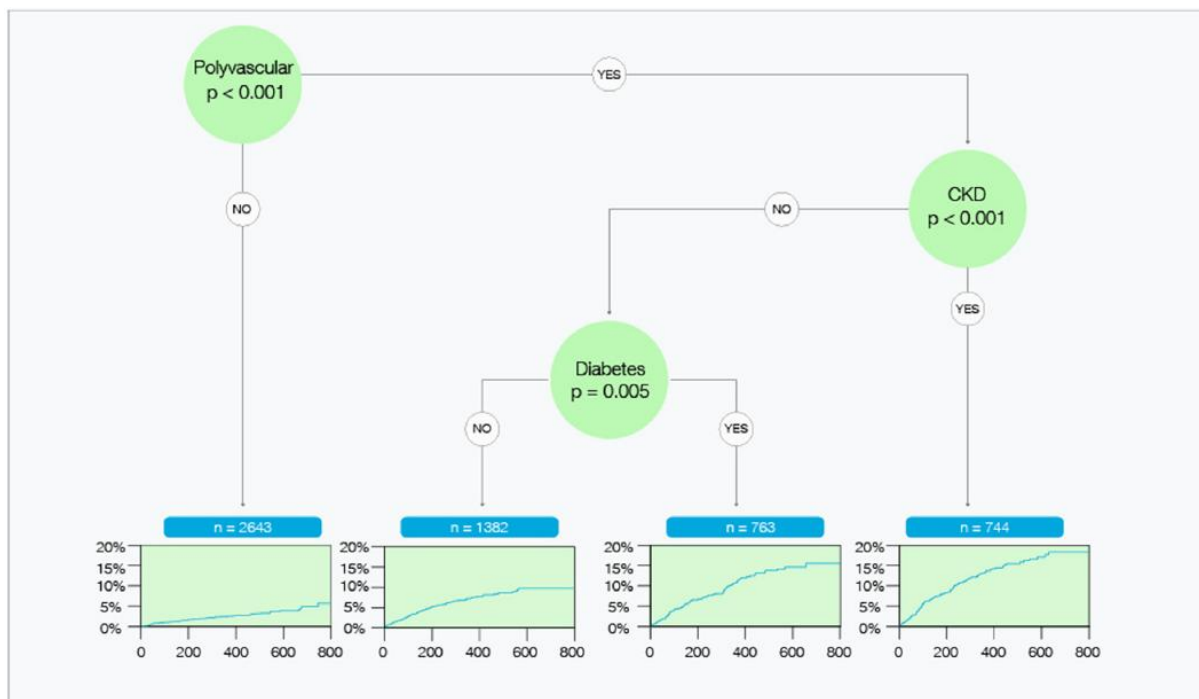
12.7.2. Analiza CART

W całej populacji z badania XATOA analiza CART wykazała, że choroba wielonaczyniowa była pierwszą współmienną oddzielającą uczestników o wyższym ryzyku zdarzeń niedokrwienych od uczestników o niższym ryzyku, a ryzyko to było podwyższone w obecności przewlekłej niewydolności nerek, a następnie cukrzycy.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 101.

Analiza CART dot. współzmiennych oddzielających uczestników z większym i mniejszym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych w populacji wszystkich chorych w badaniu XATOA



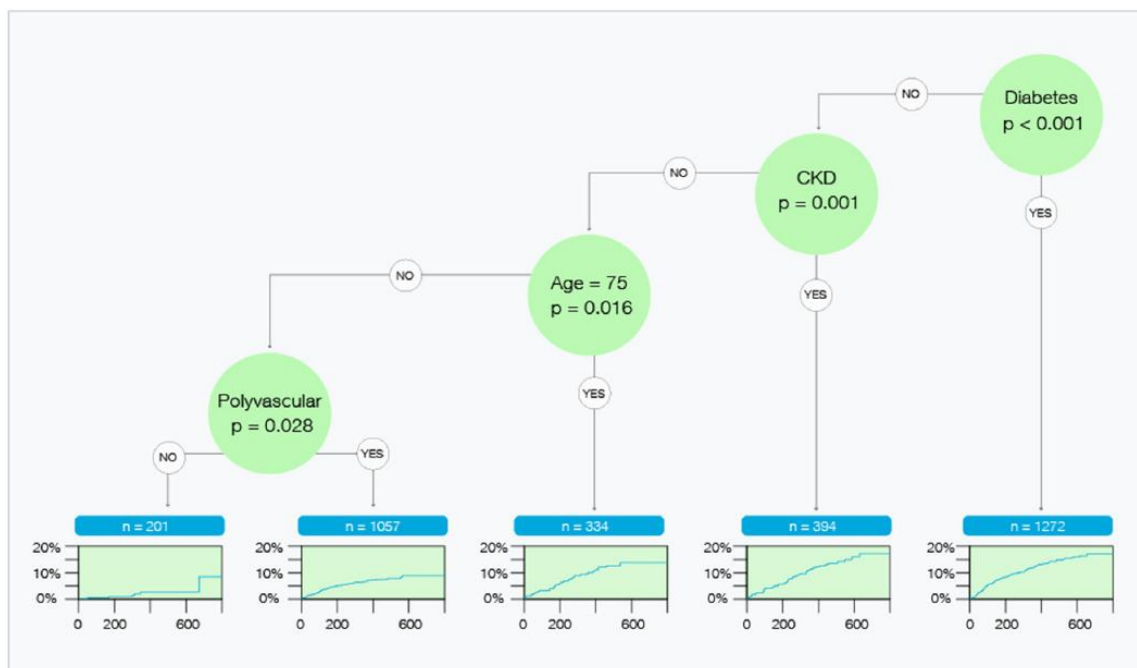
Źródło: badanie XATOA (publikacja Anand 2024)

W analizie CART, do której włączono wszystkich chorych na PAD (\pm CAD), obecność cukrzycy w wywiadzie była dominującą współzmienną oddzielającą uczestników o najwyższym ryzyku, następny były przewlekła niewydolność nerek, starszy wiek i choroba wielonaczyniowa. Wśród uczestników z samą PAD (tj. bez CAD) cukrzyca była dominującym czynnikiem zwiększającym ryzyko.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 102.

Analiza CART dot. współzmiennych oddzielających uczestników z większym i mniejszym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych w populacji chorych na PAD (± CAD) w badaniu XATOA



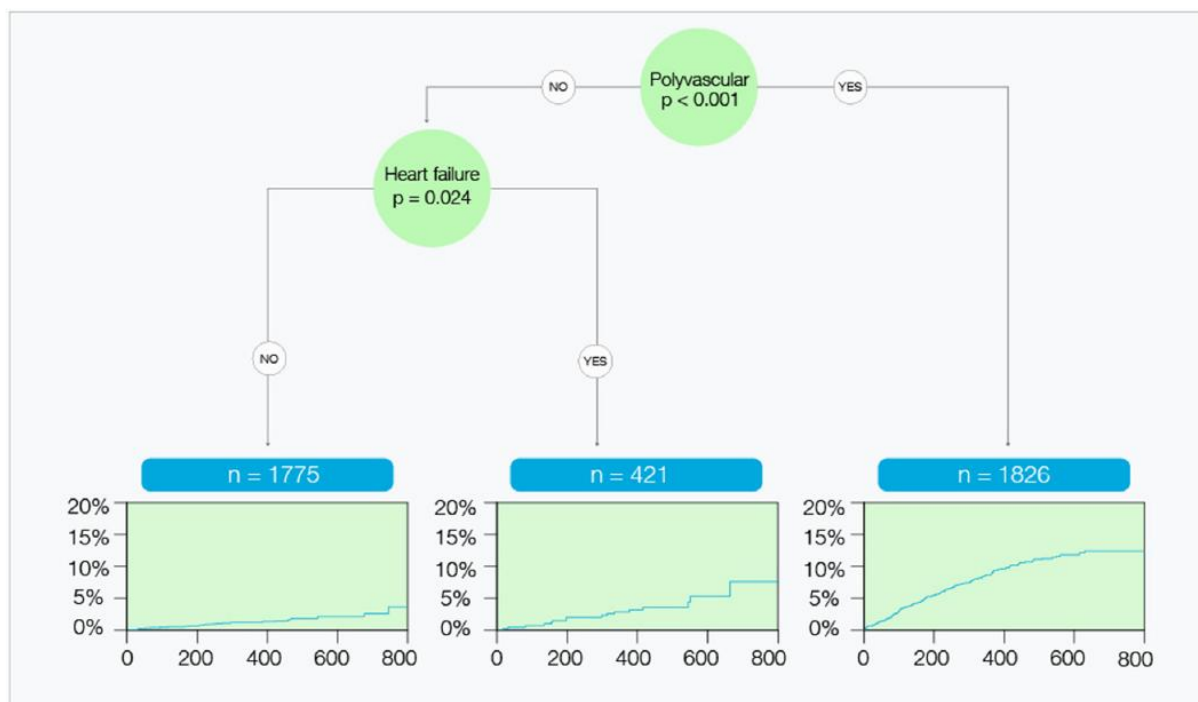
Źródło: badanie XATOA (publikacja Anand 2024)

W analizie CART chorych z CAD (± PAD) w wywiadzie, choroba wielonaczyniowa i HF były najważniejszymi współzmiennymi. Dla uczestników z samą CAD (tj. bez PAD) ryzyko wystąpienia przyszłych MACE lub MALE było stosunkowo niskie i nie zidentyfikowano żadnych współzmiennych oddzielających.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 103.

Analiza CART dot. współmiennych oddzielających uczestników z większym i mniejszym ryzykiem w populacji chorych z CAD (± PAD) w badaniu XATOA



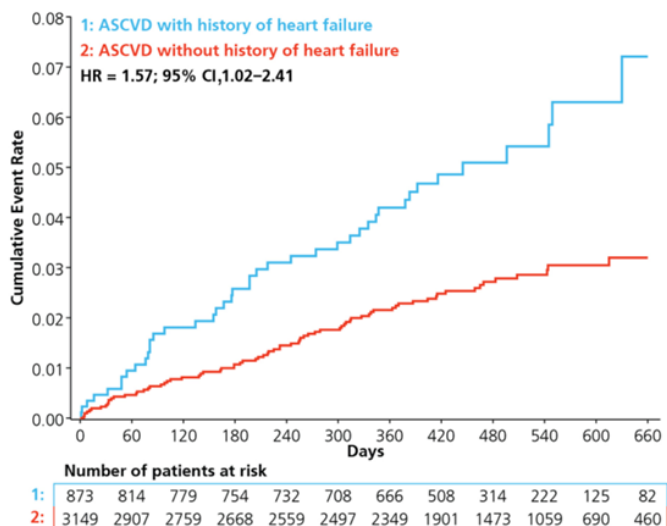
Źródło: badanie XATOA (publikacja Anand 2024)

Obecność choroby wielonaczyniowej, niewydolności serca, cukrzycy lub niewydolności nerek w wywiadzie wiązała się ze znacząco większym całkowitym, jak i rocznym ryzykiem wystąpienia zdarzenia niedokrwiennego, przy czym niewydolność serca stanowiła podgrupę chorych o największym ryzyku (całkowite ryzyko 5%, roczna częstość 4,33%/rok).

12.7.3. Analiza w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na obecność HF

Na poniższych rysunkach przedstawiono dodatkowe wyniki z rejestru XATOA w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na obecność HF.

Rysunek 104.
Skumulowana częstość występowania MACE stratyfikowana według stanu niewydolności serca w badaniu XATOA

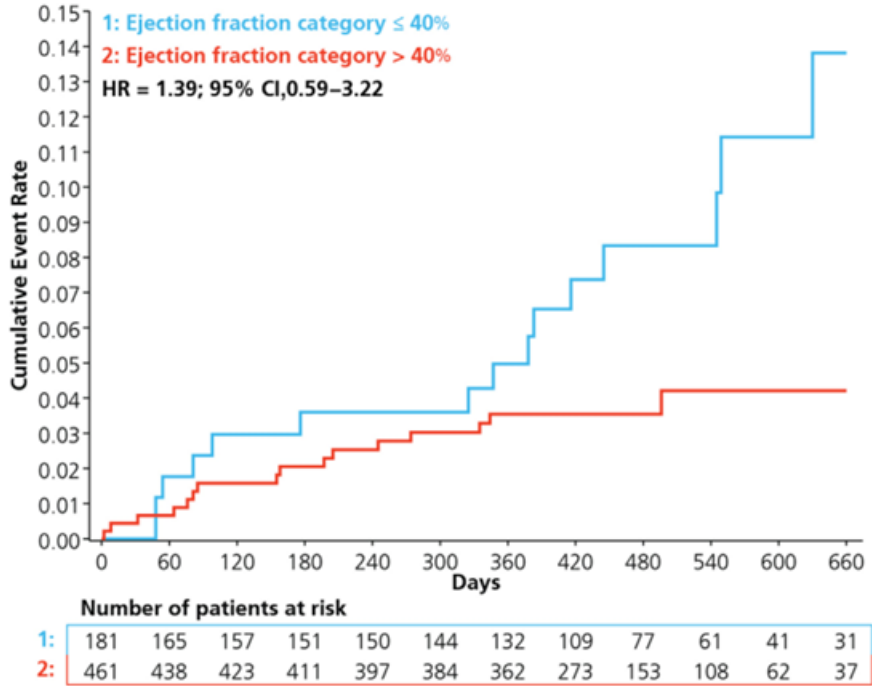


Źródło: badanie XATOA (publikacja Gouda 2025)

Skróty: ASCVD – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa

Rysunek 105.

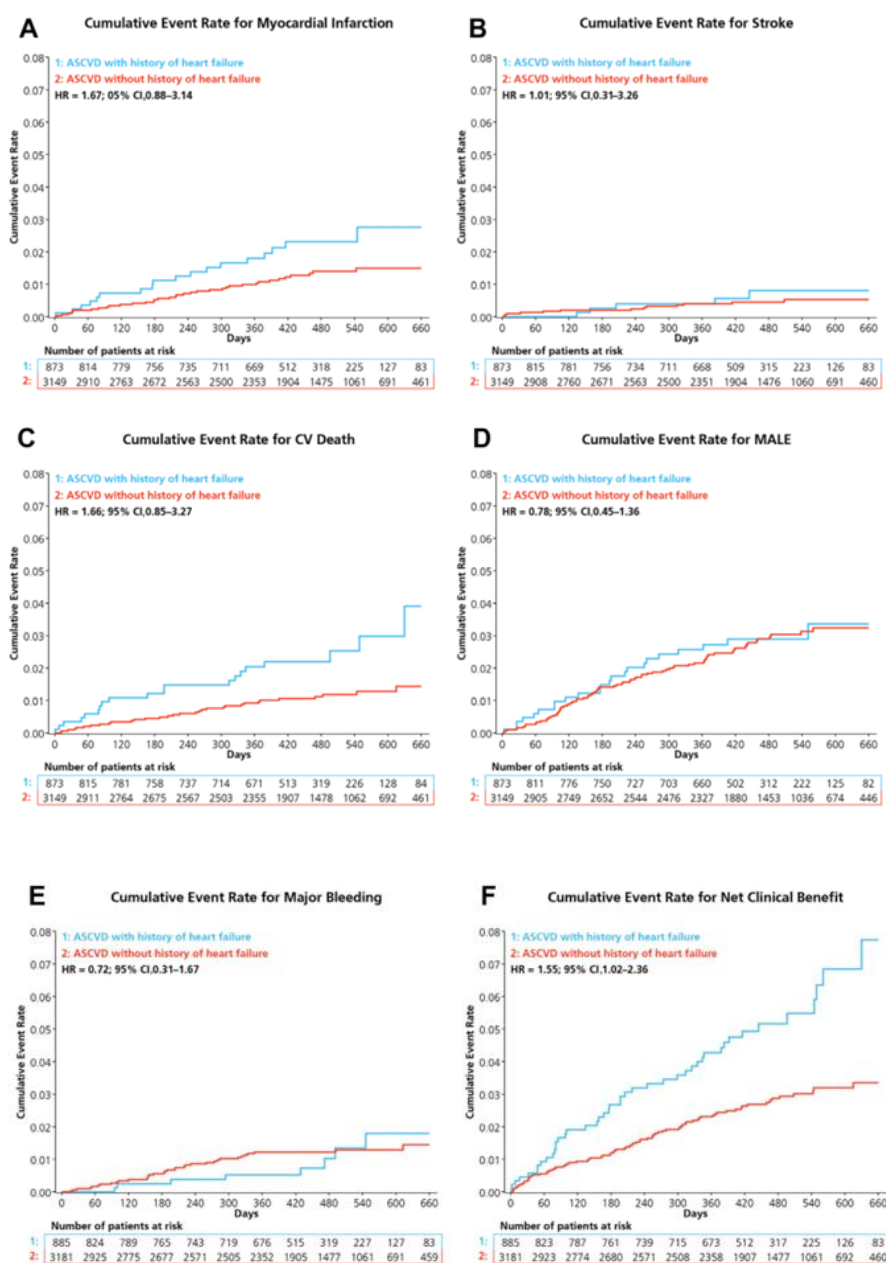
Skumulowana częstość występowania MACE stratyfikowana według kategorii frakcji wyrzutowej $\leq 40\%$ i $>40\%$ w badaniu XATOA



Źródło: badanie XATOA (publikacja Gouda 2025)

Rysunek 106.

Skumulowana częstość występowania (A) zawału mięśnia sercowego, (B) udaru, (C) zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, (D) poważnego zdarzenia niepożądanego w obrębie kończyn (MALE), (E) poważnego krwawienia i (F) korzyści klinicznej netto



Źródło: badanie XATOA (publikacja Gouda 2025)
 ASCVD – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa

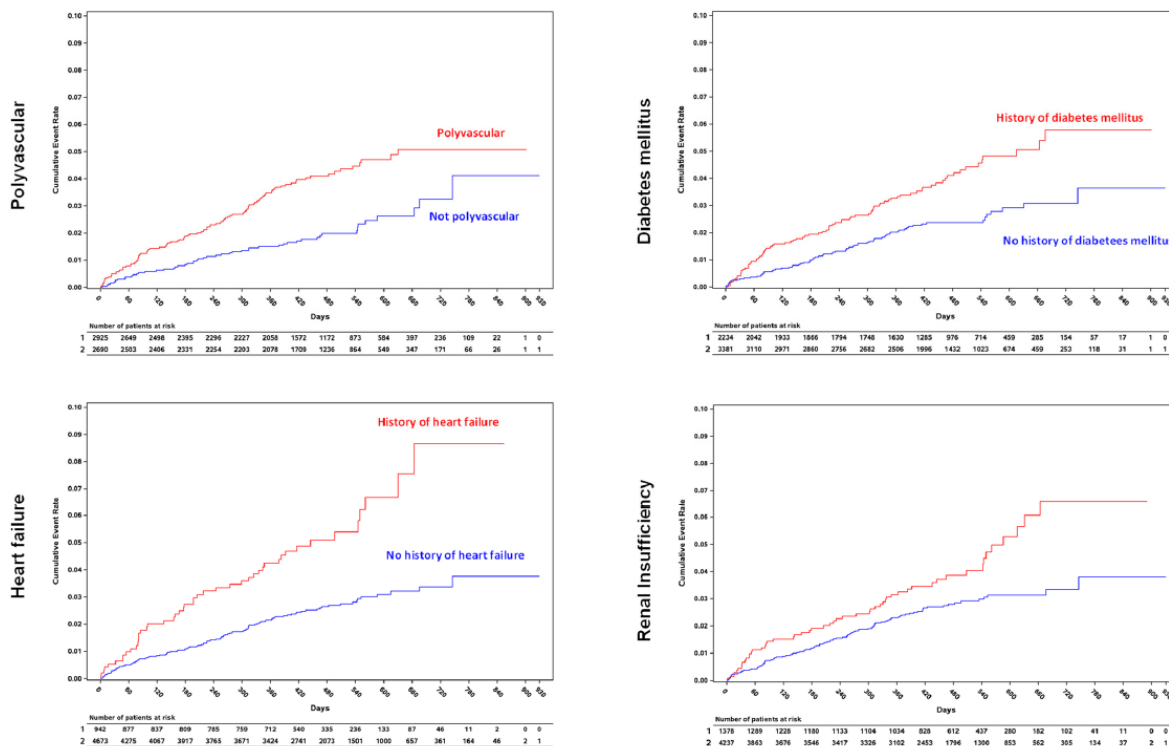
12.7.4. Korzyść kliniczna netto

Krzywe Kaplana-Meiera dla zdarzeń dot. korzyści klinicznej netto u osób z dużym ryzykiem w badaniu XATOA rozdzieliły się wcześniej w populacji chorych z chorobą wielonaczyniową, niewydolnością serca, cukrzycą i niewydolnością nerek, i nieprzerwanie rozdzielały się w czasie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 107.

Skumulowana częstość występowania punktu końcowego korzyść kliniczna netto w podgrupach chorych z chorobą wielonaczyniową, cukrzycą, HF i niewydolnością nerek w wywiadzie w badaniu XATOA



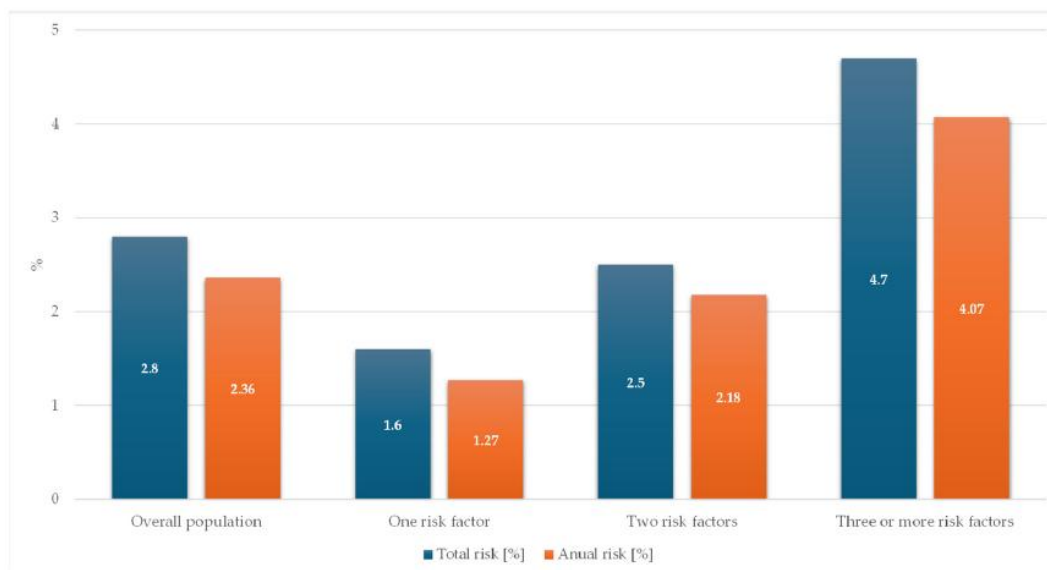
Źródło: badanie XATOA (publikacja Breitenstein 2024)

Obecność wielu czynników ryzyka miała efekt addytywny na ryzyko wystąpienia zdarzenia dot. korzyści klinicznej netto. Chorzy z tylko jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego mieli całkowite ryzyko wynoszące 1,6% (1,27%/rok), które wzrosło do 2,5% (2,18%/rok) w populacji z dwoma czynnikami ryzyka i do 4,7% (4,07%/rok) u tych z trzema lub większą liczbą czynników. W analizie, w której rozróżniano chorych według podstawowej cechy dużego ryzyka, chorzy z chorobą wielonaczyniową, niewydolnością serca lub osoby w wieku <65 r.ż. (którzy musieli mieć co najmniej dwa schorzenia dużego ryzyka, aby kwalifikować się do leczenia według schematu DPI) mieli najwyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 108.

Całkowite i roczne ryzyko wystąpienia korzyści klinicznej netto wg liczby czynników ryzyka w badaniu XATOA



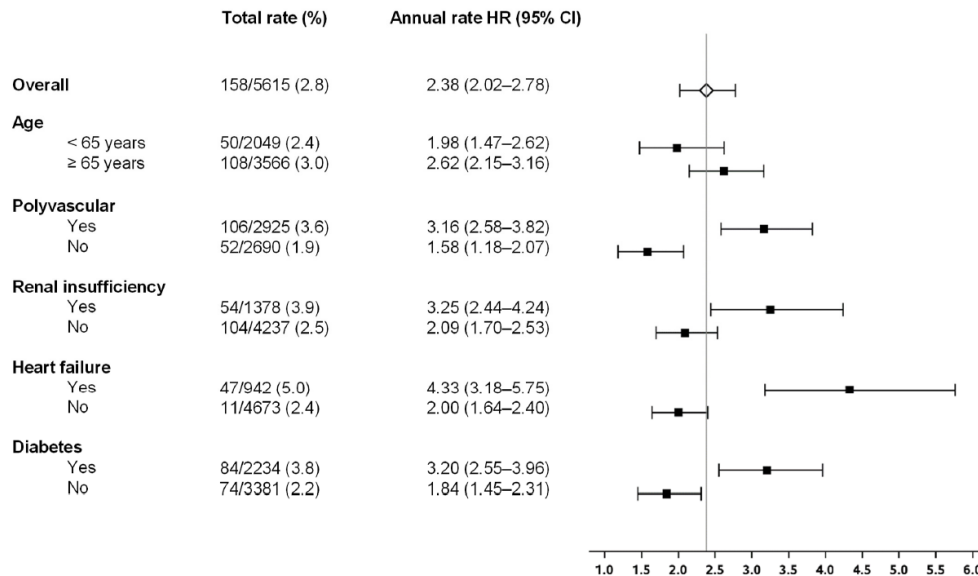
Źródło: badanie XATOA (publikacja *Breitenstein 2024*)

W badaniu XATOA odnotowano mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia korzyści klinicznej netto u chorych powyżej 65 r.ż., z chorobą wielonaczyniową, niewydolnością serca i nerek oraz w przypadku występowania cukrzycy.

Dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 109.

Punkt końcowy dot. korzyści klinicznej netto analizowany w podgrupach w badaniu XATOA

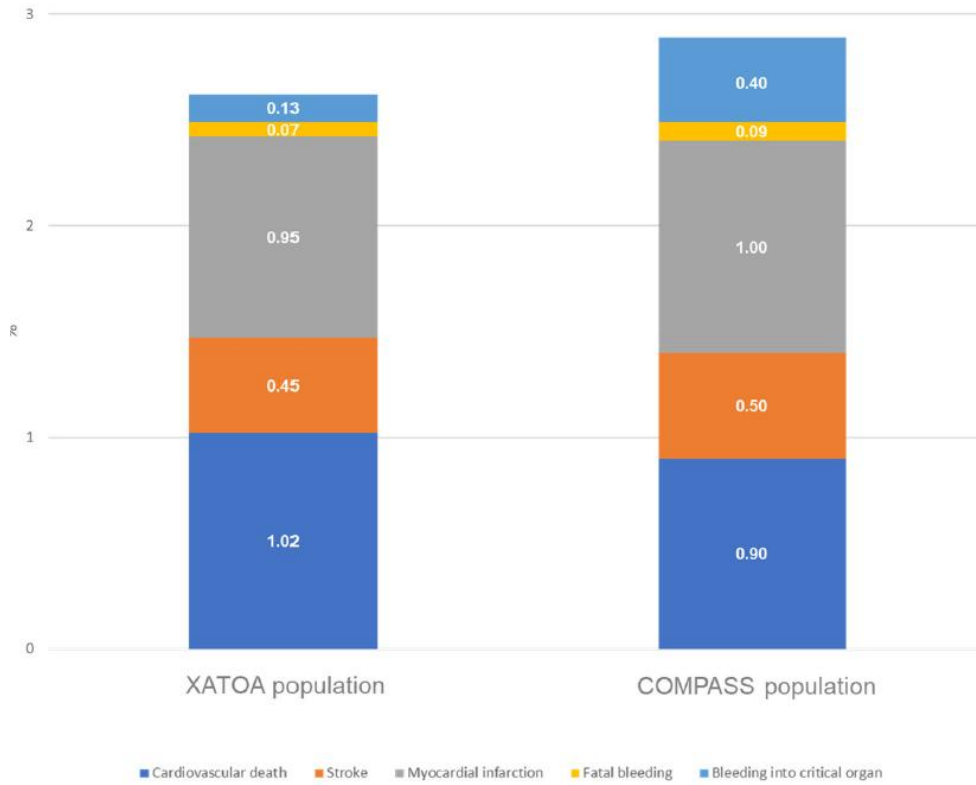


Źródło: badanie XATOA (publikacja Breitenstein 2024)

Odsetek zdarzeń dot. korzyści klinicznej netto był niższy w badaniu XATOA w porównaniu do badania COMPASS (odpowiednio 2,8% i 4,7%). Istotnym jest, że oba badania różniły się czasem obserwacji, jednakże wskaźnik częstości w przeliczeniu na rok (2,4%/rok w badaniu XATOA vs 2,5%/rok w badaniu COMPASS) oraz rozłożenie poszczególnych składowych korzyści klinicznej netto były podobne w obu badaniach.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Rysunek 110.
Roczne ryzyko wystąpienia korzyści klinicznej netto – porównanie wyników z badania XATOA i COMPASS



Źródło: badanie XATOA (publikacja Breitenstein 2024)

12.8. Wyniki metaanalizy badań *COMPASS* i *VOYAGER* PAD z publikacji *Anand 2022*

W publikacji *Anand 2022* przedstawiono wyniki metaanalizy z efektami losowymi (ang. *random-effects*) dla dwóch randomizowanych badań: *COMPASS* i *VOYAGER*. Analizy obejmowały 11 560 chorych z PAD, w tym 4 996 z badania *COMPASS* i 6 564 z badania *VOYAGER PAD*, w analizie pierwotnej. W analizie wtórnej uwzględniono 9 332 chorych z PAD kończyn dolnych, w tym 2 768 z badania *COMPASS* i 6 564 z badania *VOYAGER PAD*.

Badania były na ogół spójne jednak istniały pewne różnice:

- chorzy z badania *COMPASS* częściej mieli współistniejącą CAD w porównaniu z chorymi z badania *VOYAGER PAD* (66% vs. 31%), natomiast chorzy z badania *VOYAGER PAD* cierpieli na cięższą postać PAD niż chorzy z badania *COMPASS* (klasa Fontaine'a III lub IV – odpowiednio 32% vs. 3%);
- protokół badania *COMPASS* nie zezwalał na jednoczesne stosowanie dodatkowych inhibitorów agregacji płytek krwi, podczas gdy w badaniu *VOYAGER PAD* zezwalano na krótki kurs kłopidogrelu do 6 miesięcy po interwencji wewnątrznaczyniowej, który był stosowany u około 50% chorych po rewaskularyzacji przez medianę czasu wynoszącą 29,0 dni.

12.8.1. Skuteczność

Analiza zbiorcza wykazała redukcję o 21% pierwszorzędowego punktu końcowego definiowanego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar niedokrwienny, ostre niedokrwienie kończyn lub poważna amputacja z przyczyn naczyniowych (HR: 0,79; 95%CI: 0,65; 0,95), przy czym zaobserwowano umiarkowaną heterogeniczność; I² = 59,7%, p= 0,11.

Raportowano bezwzględną redukcję ryzyka wynoszącą 1,20%/rok, co można interpretować jako uniknięcie wystąpienia 12 zdarzeń MACE lub MALE na 1 000 chorych leczonych przez rok.

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki dla częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (część a wykresu), punktu końcowego złożonego

obejmującego MI, udar niedokrwieny oraz zgon z przyczyn CV (część b wykresu) oraz punktu końcowego złożonego obejmującego ostre niedokrwienie kończyn oraz poważną amputację naczyniową (część c wykresu) w populacji ITT.

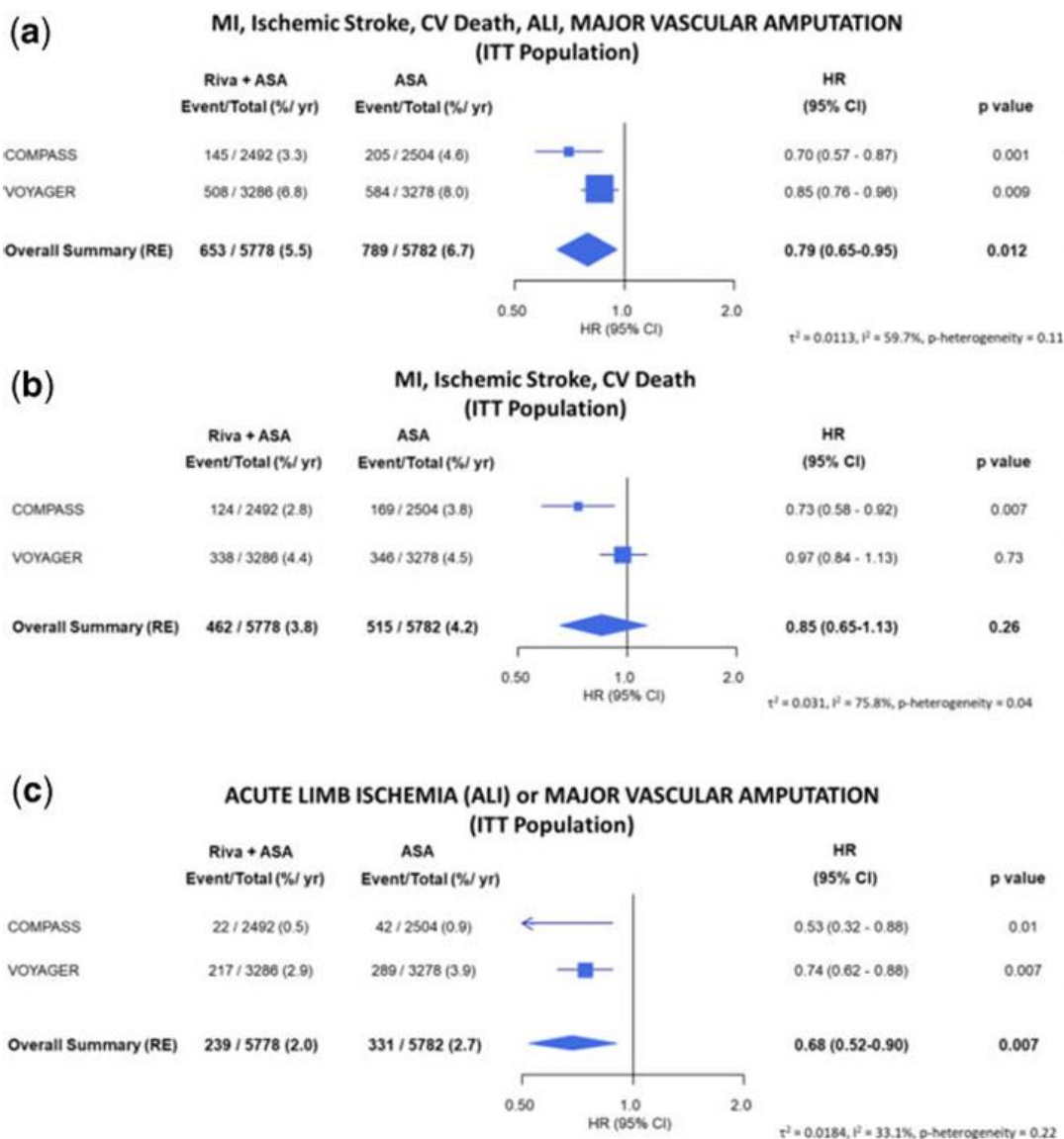
Na wykresie w części a) przedstawiono szacunkowe wartości punktowe dla poszczególnych badań oraz wartości z metaanalizy dla złożonego punktu końcowego dotyczącego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru niedokrwienego mózgu, ostrego niedokrwienia kończyn i poważnej amputacji naczyniowej (MACE lub MALE) w przypadku chorych z PAD z badań *COMPASS* i *VOYAGER PAD*.

Na wykresie w części b) przedstawiono oszacowania punktowe dla poszczególnych badań oraz połączone oszacowania metaanalizy i przedziały ufności dla MACE. Analiza każdego badania osobno wykazała redukcję ryzyka w badaniu *COMPASS* o 27%, $p=0,007$, podczas gdy w badaniu *VOYAGER PAD* zaobserwowano redukcję ryzyka o 3%, $p=0,73$. Analiza zbiorcza wykazała nieistotną redukcję ryzyka o 15% (HR: 0,85; 95%CI: 0,65; 1,13), z wysoką heterogenicznością na poziomie 75,8%; $p=0,04$.

Na wykresie w części c) przedstawiono oszacowania dla poszczególnych badań i połączone oszacowania zbiorcze dla MALE. Zarówno poszczególne badania, jak i analiza zbiorcza, wykazały dużą i "znaczącą redukcję ryzyka o 32%" (HR: 0,68; 95%CI: 0,52; 0,90; $p=0,007$) w przypadku RYW + ASA w porównaniu z samym ASA. Heterogeniczność była umiarkowana i wynosiła 33%, $p=0,22$.

Rysunek 111.

Wpływ terapii RYW + ASA w porównaniu do ASA w monoterapii na częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (a), punktu końcowego złożonego obejmującego MI, udar niedokrwienny oraz zgon z przyczyn CV (b) oraz punktu końcowego złożonego obejmującego ostre niedokrwienie kończyn oraz poważną amputację naczyniową (c) w populacji ITT



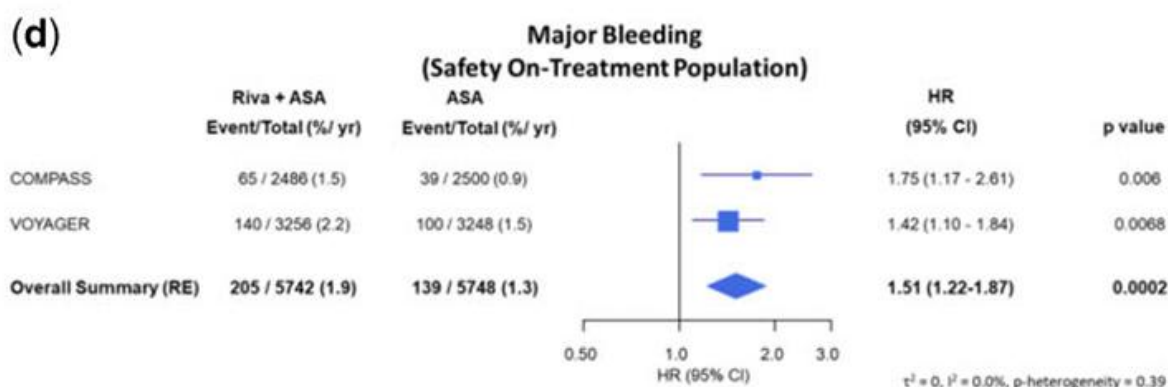
Źródło: publikacja Anand 2022

12.8.2. Bezpieczeństwo

Na rysunku poniżej przedstawiono oszacowania dla poszczególnych badań i łączne oszacowania analizy zbiorczej dla poważnych krwawień wg definicji ISTH. W każdym badaniu chorzy leczeni RYW+ASA w porównaniu z chorymi leczonymi samym ASA wykazywali statystycznie istotny wzrost ryzyka wystąpienia poważnych krwawień według kryteriów ISTH. Łączny HR wyniósł 1,51 (95%CI: 1,22; 1,87); $p=0,0002$, przy czym nie zaobserwowano heterogeniczności.

Rysunek 112.

Wpływ terapii RYW + ASA w porównaniu do ASA w monoterapii na częstość występowania poważnych krwawień w populacji ITT



Źródło: publikacja *Anand 2022*

Bezwzględny wzrost ryzyka wystąpienia poważnych krwawień wynosił 0,6%/rok, co przekłada się na sześciu chorych doświadczających poważnego krwawienia na 1 000 chorych leczonych RYW+ASA w porównaniu z chorymi leczonymi samym ASA w czasie roku. Krwawienia o ciężkim stopniu nasilenia (prowadzące do zgonu lub uszkodzenia narządów krytycznych) nie występowały istotnie częściej w ramieniu RYW+ASA w porównaniu z ramieniem ASA w monoterapii (0,5%/rok vs. 0,4%/rok; $p=0,43$). Dodatkowo nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości krwotoków wewnątrzczaszkowych (0,2%/rok vs. 0,2%/rok; $p=0,38$).

12.8.3. Populacja z objawowym LE-PAD

Obserwowano mniejszą heterogeniczność dla pierwszorzędnego punktu końcowego w populacji z objawową LE-PAD (PAD kończyn dolnych) w porównaniu z populacją ogólną.

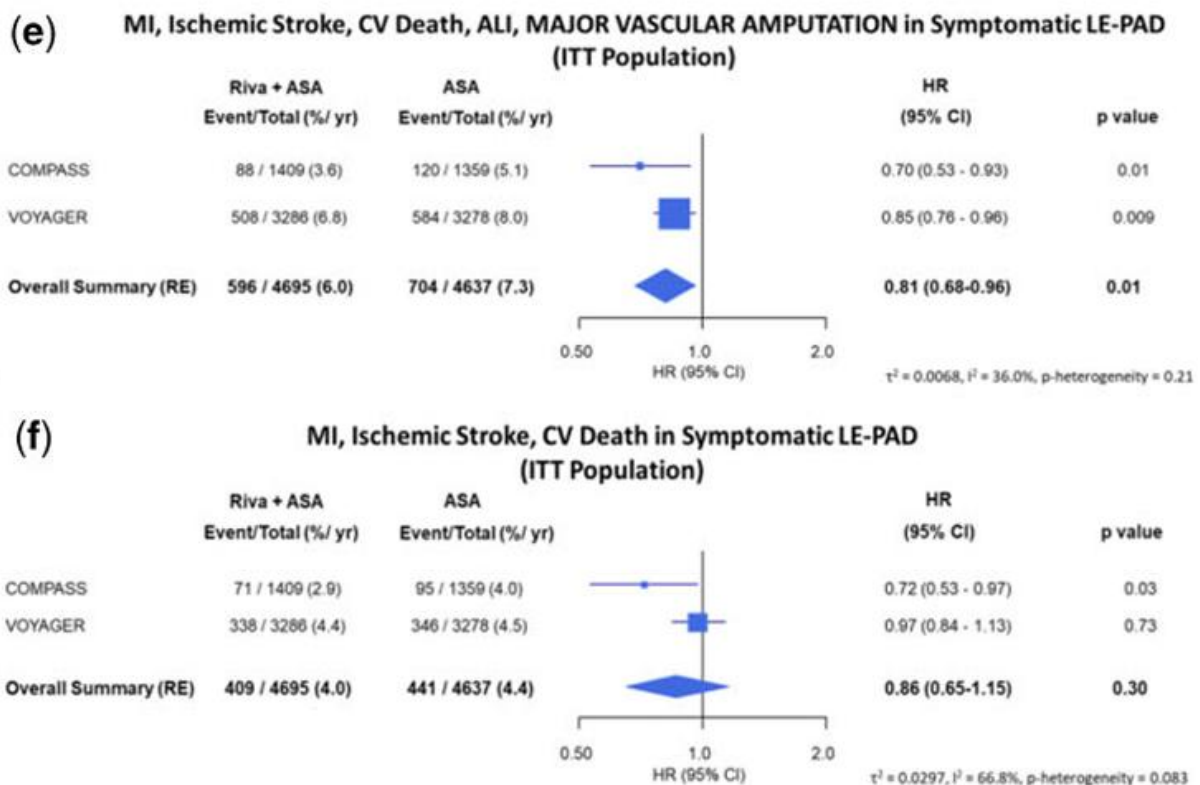
Łącznie analizie poddano 9 332 chorych z objawowym LE-PAD. Odnotowano znaczącą, 19% redukcję złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (HR: 0,81; 95%CI: 0,68; 0,96; p=0,01). Bezwzględna redukcja ryzyka wyniosła 1,28%/rok, co przekłada się na zapobiegnięcie 13 zdarzeniom na 1 000 chorych leczonych przez 1 rok.

W przypadku komponentu MACE zaobserwowano 28% redukcję w badaniu *COMPASS* i 3% redukcję w badaniu *VOYAGER PAD*, z sumarycznym współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,86 (95%CI 0,65; 1,15; p=0,30).

Szczegółowe informacje przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 113.

Wpływ terapii RYW + ASA w porównaniu do ASA w monoterapii na częstość występowania MI, udaru niedokrwinnego, zgonu z przyczyn CV, ALI lub poważnej amputacji naczyniowej (e) oraz MI, udaru niedokrwinnego lub zgonu z przyczyn CV (f) w populacji ITT dla podgrupy chorych na objawową LE-PAD



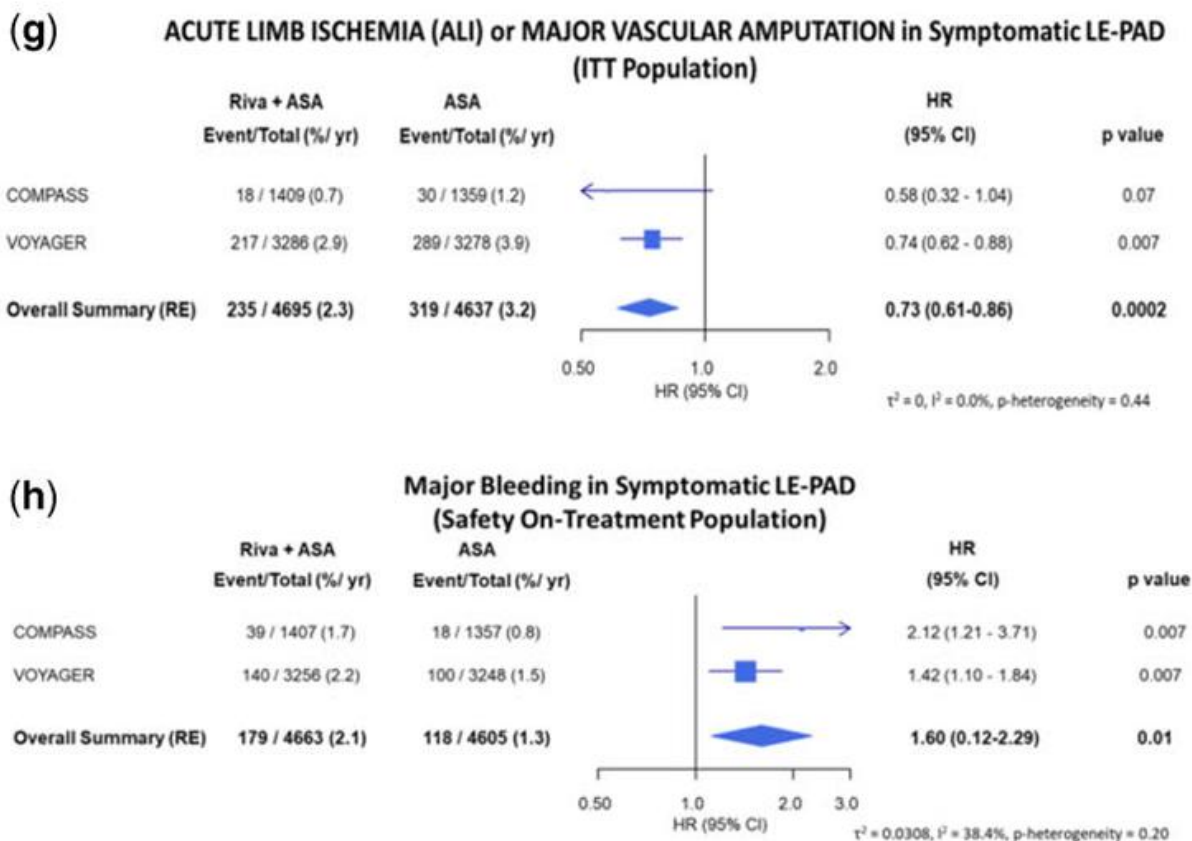
W przypadku wyniku MALE zdefiniowanego jako ostre niedokrwienie kończyny lub poważna amputacja naczyniowa, zbiorcze oszacowanie podsumowujące wykazało znaczącą redukcję ryzyka o 27% (HR: 0,73; 95%CI: 0,61; 0,86; p=0,0002).

Raportowano zbieżne wyniki z populacją ogólną w przypadku występowania poważnych krwawień według kryteriów ISTH (HR: 1,60; 95%CI: 0,12; 2,29; p=0,01), nie zaobserwowano zwiększenia krwawień o ciężkim stopniu nasilenia.

Szczegółowe informacje zaprezentowano na rysunku poniżej.

Rysunek 114.

Wpływ terapii RYW + ASA w porównaniu do ASA w monoterapii na częstość występowania ALI lub poważnej amputacji naczyniowej w populacji ITT (g) oraz poważnego krwawienia w populacji bezpieczeństwa stosującej leczenie (h) dla podgrupy chorych na objawową LE-PAD



12.8.4. Analiza stosunku korzyści i ryzyka

Oszacowano iż leczenie 1 000 chorych z PAD niską dawką RYW + ASA, w porównaniu z samym ASA, zapobiega 12 poważnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym lub kończynowym w czasie roku. Jednocześnie powoduje 6 poważnych krwawień, z których 1 to krwawienie śmiertelne lub krwawienie z narządu krytycznego. Nie zaobserwowano krwawień wewnątrzczaszkowych.

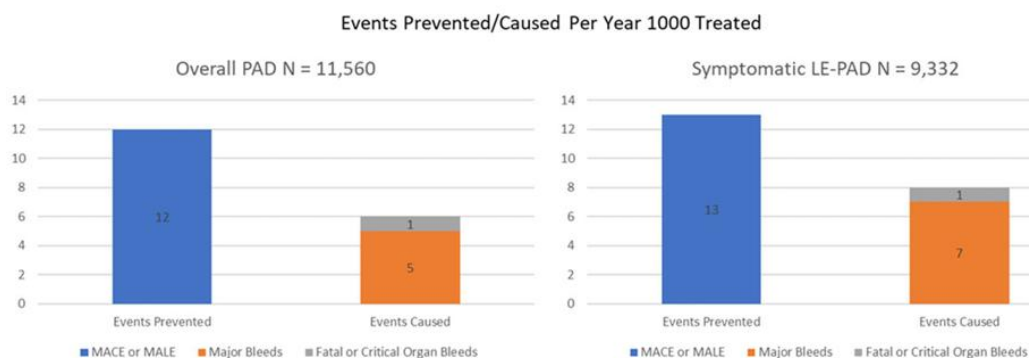
Wśród chorych z objawowym LE-PAD leczenie 1 000 chorych niskimi dawkami RYW + ASA w porównaniu z samym ASA zapobiega 13 poważnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym lub zdarzeniom związanym z kończynami. Jednocześnie powoduje 8 poważnych krwawień, z których 1 jest zakończone zgonem lub dotyczy narządu krytycznego. Krwawienia wewnątrzczaszkowe nie były obserwowane.

Zdarzenia, którym zapobiegnięto lub które wystąpiły u 1 000 chorych leczonych RYW + ASA w porównaniu z ASA w monoterapii obejmują MACE lub MALE, poważne krwawienia według kryteriów ISTH, krwawienia prowadzące do zgonu lub dotyczące narządów krytycznych, oraz krwotoki wewnątrzczaszkowe. Dane te pochodzą z połączonych badań COMPASS i VOYAGER PAD, uwzględniając zarówno populację ogólną PAD, jak i populację chorych z objawowym LE-PAD.

Szczegółowe informacje przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 115.

Zdarzenia którym udało się zapobiec/spowodowane, w tym MACE lub MALE, poważne krwawienia oraz krwawienia śmiertelne i do krytycznego narządu na 1 000 chorych leczonych RYW + ASA w porównaniu do ASA w monoterapii



Źródło: publikacja Anand 2022

12.9. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 49

Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne dla rywaroksabanu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health i Clinical Trials Register</i>							
<i>A Study to Collect Data on the Treatment Pattern of Xarelto + Acetylsalicylic Acid in the Routine Clinical Practice in Patients Who Are Suffering From a Condition That Narrows the Blood Vessels Supplying the Heart and / or a Condition That Most Commonly Narrows the Blood Vessel in the Legs (XATOC)</i>	NCT04401761	Zakończone, nieopublikowane	Bayer	Prospektywne, obserwacyjne, kohortowe	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RYW 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA u chorych z CAD i/lub PAD w rutynowej praktyce klinicznej.	Maj 2020 r.	Wrzesień 2023 r.
<i>A Phase IV Study to Investigate the Safety and Effectiveness of Rivaroxaban (Xarelto) 2.5mg [BID]+Acetylsalicylic Acid(ASA) 75mg [OD] in Indian Patients With Coronary and/or Symptomatic Peripheral Artery Disease</i>	NCT04298567	Zakończone, nieopublikowane	Bayer	Prospektywne, obserwacyjne, kohortowe	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RYW 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA w rutynowej praktyce wśród chorych z CAD i/lub PAD w Indiach	Luty 2022 r.	Czerwiec 2024 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Effectiveness and Safety of Low Dose Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Chronic Coronary Syndrome and High Ischemic Risk</i>	NCT04753372	Zakończone, nieopublikowane	Maatschap Cardiologie Zwolle.	Obserwacyjne rejestrowe	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RYW 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA w praktyce klinicznej wśród dorosłych chorych w Holandii	Grudzień 2020 r.	Wrzesień 2023 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 04.07.2024 r.

12.10. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 50.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie The Cochrane Library [All text]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(rivaroxaban OR "BAY 59-7939" OR "BAY 597939" OR "BAY 59 7939" OR Xarelto OR Mibrex OR aban OR "assubex" OR "ast 8294" OR ast8294 OR "bay59 7939" OR "bay59-7939" OR "bay597939" OR "bs 112" OR bs112 OR "dst 8294" OR dst8294 OR "jnj 39039039" OR "jnj39039039" OR kriva OR naxat OR rivaro OR rivarolto OR rivaxa OR throsaben OR xanirva OR xerdoxo OR xindus)	9 319	2555	17 225 ^{^^}
#2	("coronary syndrome" OR "coronary syndromes" OR "coronary artery disease" OR "peripheral artery disease" OR "atherosclerotic vascular disease" OR "coronary heart disease" OR "Coronary Artery Diseases" OR "Artery Disease" OR "Artery Diseases" OR "Coronary Arteriosclerosis" OR "Coronary Arterioscleroses" OR "Arterioscleroses" OR "Arterioscleroses" OR "Atherosclerosis" OR "Coronary Atheroscleroses" OR "Coronary Atherosclerosis" OR "Left Main Coronary Artery Disease" OR "Left Main Coronary Disease" OR "Left Main Disease" OR "Left Main Diseases" OR "Peripheral Arterial Diseases" OR "Peripheral Artery Disease" OR "Artery Diseases" OR "Arterial Disease" OR "Arterial Diseases" OR "coronary disease" OR "multivessel coronary artery disease" OR "arterial obliterative disease" OR "arterial occlusive diseases" OR "artery chronic occlusive disease" OR "peripheral arterial disease" OR "peripheral vascular occlusive disease" OR "peripheral occlusive disease" OR "peripheral occlusive artery disease" OR "peripheral obstructive artery disease" OR "peripheral obliterative vascular disease" OR "peripheral obliterative arterial disease" OR "peripheral atherosclerosis" OR "peripheral artery occlusive disease" OR "peripheral artery obstructive disease" OR "peripheral arterial occlusive diseases" OR "peripheral arterial occlusive disease" OR "peripheral arterial obstructive disease" OR "peripheral arterial disorder" OR "PAOD" OR "PAD" OR "occlusive arterial disease" OR "occlusive artery disease" OR "occlusive arterial disease" OR "obstructive artery disease" OR "arterial occlusive diseases"	775 650	107509	642 821

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie The Cochrane Library [All text]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]
	OR "artery obliterative disease" OR "chronic arterial occlusion disease" OR "chronic artery obstruction" OR "chronic artery occlusion" OR "obliterative arterial disease" OR "obliterative artery disease" OR "obstructive arterial disease" OR "CAD")			
#3	#1 AND #2	1 064	592 [^]	1 532
#4	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	20 630 611	n/d	21 883 079 ^{^^}
#5	#3 AND #4	929	n/d	1 247
#6	#5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	707

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 543, Cochrane Reviews: 36, Cochrane Protocols: 11, Clinical Answers 2

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^^}dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 07.06.2024 r.

12.11. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 51.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych³⁸

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Mibrex OR Xarelto	28
	rivaroxaban	40
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	((Mibrex OR Xarelto) OR rivaroxaban)	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	((Mibrex OR Xarelto) OR rivaroxaban)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Mibrex OR Xarelto	41
	rivaroxaban	94
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Mibrex OR Xarelto OR rivaroxaban) AND ("coronary artery disease" OR "peripheral artery disease")	176
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(Mibrex OR Xarelto OR rivaroxaban) AND ("coronary artery disease" OR "peripheral artery disease")	4
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Mibrex	0
	Xarelto	6

³⁸ W przypadku braku odnalezienia danych dla wnioskowanego produktu leczniczego (lek Mibrex®) włączane będą dokumenty wydane dla leku oryginalnego tj. Xarelto® dotyczące wnioskowanej dawki RYW w rozpatrywanej populacji docelowej

Baza	Strategia	Wynik
	rywaroksaban ³⁹	3

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 04.07.2024 r.

³⁹ Nie włączono do analizy żadnego z odnalezionych komunikatów. W odnalezionych komunikatach URPLWMIPB dla rywaroksabanu dowody pochodzą z badań klinicznych dla innej dawki RYW niż 2,5 mg bid. Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania RYW w dawce 2,5 mg. Odnaleziono informacje o bezpieczeństwie m.in. dla dawki 10 mg. W komunikacie z dnia 3 października 2018 r. wskazano, iż rywaroksaban w badaniu klinicznym GALILEO powodował zwiększenie ogólnej śmiertelności, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i krwawień u chorych po przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej. W komunikacie z dnia 20 maja 2019 r. informowano o niestosowaniu rywaroksabanu (w dawkach 20 i 15 mg), apiksabanu, eteksylanu dabigatranu, edoksabanu u chorych z zespołem antyfosfolipidowym z powodu możliwego zwiększonego ryzyka nawrotów zdarzeń zakrzepowych

12.12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg zaleceń Cochrane Collaboration

Tabela 52.

Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań *COMPASS*, *VOYAGER PAD*, *COMMANDER HF* wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>COMPASS</i>	<i>COMMANDER HF</i>	<i>VOYAGER PAD</i>
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)				
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	T Chorzy byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do grup. Randomizacja była stratyfikowana według centrum oraz stosowania terapii inhibitorami pompy protonowej (PPI) w czasie randomizacji.	T Korzystając z interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych z zastosowaniem permutowanych bloków po cztery, losowo przydzielono chorych w stosunku 1:1 do grup otrzymujących RYW 2,5 mg dwa razy na dobę lub odpowiadającego mu placebo.	T Kwalifikujący się chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej RYW w dawce 2,5 mg w skojarzeniu z ASA w dawce 100 mg raz dziennie bid lub PLC bid w skojarzeniu z ASA 100 mg raz dziennie. Randomizację przeprowadzono za pomocą scentralizowanego systemu komputerowego.
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	T Uczestnicy badania, personel ośrodka, personel sponsora, osoby wykonujące oceny i analitycy danych byli zaślepieni na leczenie od momentu randomizacji do momentu zablokowania bazy danych.	T Randomizacja była przeprowadzona z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych.	T Randomizację przeprowadzono za pomocą scentralizowanego systemu komputerowego.
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	N	N	N

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	COMPASS	COMMANDER HF	VOYAGER PAD
		Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupami w charakterystyce chorych włączonych do badania.	Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupami w charakterystyce chorych włączonych do badania.	Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupami w charakterystyce chorych włączonych do badania.
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	N Uczestnicy badania, personel ośrodka, personel sponsora, osoby wykonujące oceny i analitycy danych byli zaślepieni na leczenie od momentu randomizacji do momentu zablokowania bazy danych.	N Badanie podwójnie zaślepienie. Przydział leczenia nie powinien być ujawniany chorym, nawet w szczególnych sytuacjach, kiedy leczenie zostało ujawnione badaczowi.	N Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy otrzymali butelki z polietylenu o dużej gęstości zawierające tabletki powlekane o natychmiastowym uwalnianiu badanego leku RYW 2,5 mg lub odpowiadające mu placebo oraz butelki z polietylenu o dużej gęstości zawierające tabletki powlekane dojelitowe badanego ASA 100 mg.
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	N Uczestnicy badania, personel ośrodka, personel sponsora, osoby wykonujące oceny i analitycy danych byli zaślepieni na leczenie od momentu randomizacji do momentu zablokowania bazy danych.	N Kody leczenia były przechowywane w interaktywnym systemie odpowiedzi internetowych, a badacze ich nie otrzymywali.	PN Badanie podwójnie zaślepienie. Niezależna komisja ds. zdarzeń klinicznych orzekła w sposób zaślepiony o wszystkich zgonach, potencjalnych zdarzeniach niedokrwiennych i incydentach kończynowych oraz krwawieniach.
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	n/d	n/d	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	COMPASS	COMMANDER HF	VOYAGER PAD
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d	n/d	n/d
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d	n/d	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	T Populacja ITT była zdefiniowana jako wszyscy zrandomizowani chorzy.	T Populacja ITT była zdefiniowana jako wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu.	T Populacja ITT była zdefiniowana jako wszyscy chorzy poddani randomizacji, niezależnie od tego, czy otrzymali leczenie.
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)				
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	T Proces cenzurowania był niezależny od grupy, do której zostali przypisani chorzy. Dane były cenzurowane do daty odcięcia (tj. 06.02.2017 r.).	T Chorzy byli cenzurowani w dniu ostatniego kontaktu.	T Chorzy, niezależnie od przyjmowanego leczenia byli cenzurowani w dniu przyjęcia ostatniej dawki/zgonu/ wycofania zgody na udział w badaniu/utrąty z okresu obserwacji (analizy ITT, np. punkty końcowe dot. skuteczności) lub 2 dni po tych zdarzeniach (analizy <i>on treatment</i> , np. krwawienia).
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i>	n/d	n/d	n/d

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	COMPASS	COMMANDER HF	VOYAGER PAD
	Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?			
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d	n/d
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)				
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	N Nie zidentyfikowano odstępstw od założeń związanych z pomiarami wyników. Wszystkie istotne punkty końcowe były analizowane zgodnie z przyjętymi metodami.	N Nie zidentyfikowano odstępstw od założeń związanych z pomiarami wyników. Wszystkie istotne punkty końcowe były analizowane zgodnie z przyjętymi metodami.	N Nie zidentyfikowano odstępstw od założeń związanych z pomiarami wyników. Wszystkie istotne punkty końcowe były analizowane zgodnie z przyjętymi metodami.
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	N Nie zidentyfikowano różnic w prowadzeniu pomiarów pomiędzy grupami.	N Nie zidentyfikowano różnic w prowadzeniu pomiarów pomiędzy grupami .	N Nie zidentyfikowano różnic w prowadzeniu pomiarów pomiędzy grupami.
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	N Personel ośrodka, personel sponsora, osoby wykonujące oceny byli zaślepieni na leczenie od momentu randomizacji do momentu zablokowania bazy danych.	N Badanie było podwójnie zaślepiene. Kody leczenia były przechowywane w interaktywnym systemie odpowiedzi internetowych, a badacze ich nie otrzymywali. Niezależna komisja ds. zdarzeń klinicznych orzekała w sposób	PN Badanie podwójnie zaślepiene.

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	COMPASS	COMMANDER HF	VOYAGER PAD
			zaślepiony o wszystkich zgonach, potencjalnych zdarzeniach niedokrwiennych i incydentach kończynowych oraz krwawieniach.	
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d	n/d
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)				
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	T Najważniejsze punkty końcowe analizowano zgodnie z protokołem badania. Ostatnia wersja protokołu została opublikowana przed udostępnieniem niezaślepionych danych.	T Najważniejsze punkty końcowe analizowano zgodnie z protokołem badania. Ostatnia wersja protokołu została opublikowana przed udostępnieniem niezaślepionych danych.	T Najważniejsze punkty końcowe analizowano zgodnie z protokołem badania. Ostatnia wersja protokołu została opublikowana przed udostępnieniem niezaślepionych danych.
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	N Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie	N Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie	N Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	N	N	N

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	COMPASS	COMMANDER HF	VOYAGER PAD
		Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie.	Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie.	Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie.
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
- nieprzestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych.

Ogólna ocena RoB

- niskie ryzyko → niskie we wszystkich analizowanych domenach
- umiarkowane ryzyko → umiarkowane przynajmniej w jednej z ocenianych domen
- wysokie ryzyko → wysokie przynajmniej w jednej domenie lub umiarkowane w wielu domenach, co znacząco obniża poziom ufności badania

12.13. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 53.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Al Hennawi 2024</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	<u>Bazy:</u> PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, ClinicalTrials.gov. Przeszukano także listy referencji z głównych badań i artykuły dotyczące dodatkowych badań. <u>Data przeszukania baz:</u> do listopada 2023 r.	Celem metaanalizy było porównanie skuteczności leczenia rywaroksabanem stosowanym w małych dawkach w skojarzeniu z aspiryną z monoterapią aspiryną u chorych z CAD.	Do przeglądu włączono 5 badań typu RCT (<u>w tym 2 badania dla RYW w populacji docelowej: badanie COMPASS, COMMANDER HF</u>). Wyniki metaanalizy wskazują, że niska dawka rywaroksabanu w skojarzeniu ASA w porównaniu z monoterapią aspiryną wykazuje korzyści w zakresie przeżycia i zmniejsza ryzyko zawału mięśnia sercowego i udaru u chorych z CAD, choć wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem poważnego krwawienia. Rozważenie ryzyka krwawienia u chorego jest kluczowe przy wprowadzeniu rywaroksabanu do terapii przeciwplatekcyjnej. Konieczne są dalsze badania w celu porównania jego skuteczności i bezpieczeństwa z podwójną terapią przeciwplatekową lub inhibitorami P2Y12. Co więcej, kolejne badania powinny zostać wykonane w celu oceny opłacalności i długoterminowych wyników terapii skojarzonej oraz czynników wpływających na korzyści kliniczne netto terapii.
<i>Bucci 2024</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	<u>Bazy:</u> MEDLINE (PubMed), Embase, zbiorczy indeks literatury pielęgniarskiej i pokrewnej, CENTRAL (Cochrane) oraz Światowy Indeks Medicus (WHO);	Przegląd miał na celu ocenę następujących elementów w badaniach dot. RYW w niskiej dawce (LD RYW): • punkty końcowe dotyczące skuteczności: ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru,	Do przeglądu włączono 7 badań (<u>w tym 3 badania dla RYW w populacji docelowej: badanie COMPASS, COMMANDER HF, VOYAGER PAD</u>). Wnioski: <u>połączenie LD RYW z lekami przeciwplatekowymi lub ASA w małych dawkach zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych</u>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p><u>Data przeszukania baz:</u> od 1 grudnia 2021 r. do 31 grudnia 2023 r.</p>	<p>zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu z dowolnej przyczyny;</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: dowolne i poważne krwawienie, krwotok śródczaszkowy i śmiertelne krwawienie; • korzyść netto ze stosowania LD RYW w skojarzeniu z ASA w porównaniu z samym ASA, gdyż terapia ta stanowi zalecany schemat terapeutyczny według wytycznych u chorych z CAD i/lub PAD. 	<p><u>i udaru niedokrwiennego u chorych z CAD/PAD.</u> Odnotowano zwiększone ryzyko poważnych krwawień, ale <u>nie stwierdzono większej liczby przypadków śmiertelnych ani krwotoków śródczaszkowych.</u> Wydaje się, że LD RYW <u>wykazuje korzyść kliniczną netto w porównaniu z leczeniem samym ASA.</u> Wyniki analizy pierwotnej zostały <u>potwierdzone podczas oddzielnej oceny chorych z CAD i chorych z PAD.</u></p>
CADTH 2019	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p><u>Bazy:</u> MEDLINE ALL (1946–) z codziennymi aktualizacjami za pośrednictwem Ovid; Embase (1974–) poprzez Ovid; i PubMed. Przeszukano także szarą literaturę.</p> <p><u>Data przeszukania baz:</u> wstępne wyszukiwanie zakończono 21 czerwca 2018 r. Skorzystano z regularnych ostrzeżeń w celu aktualizacji wyników wyszukiwania do spotkania CDEC w dniu 17 października 2018 r. Regularne aktualizacje wyszukiwania przeprowadzano w bazach danych, które nie zapewniają usług ostrzegania.</p>	<p>Celem było przeprowadzenie systematycznego przeglądu korzyści i zagrożeń stosowania rywaroksabanu w dawce 2,5 mg w skojarzeniu z ASA w dawce od 75 mg do 100 mg w zapobieganiu udarowi, zawałowi mięśnia sercowego i zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w zapobieganiu ostremu niedokrwieniu kończyn (ALI) i zgonom u chorych na CAD, z/bez PAD.</p>	<p>Do przeglądu włączono jedno podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie (COMPASS).</p> <p>Wnioski: W badaniu COMPASS wykazano, że u chorych ze stabilną CAD i/lub PAD (u których głównie wystąpił zawał mięśnia sercowego, rewaskularyzacja serca i występowała prawidłowa czynność nerek, nie byli obciążeni wysokim ryzykiem krwawienia i nie przebyli oni udaru mózgu) skojarzenie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę i ASA w dawce 100 mg raz na dobę <u>znacząco zmniejszyło ryzyko wystąpienia złożonego punktu obejmującego udar, zawał serca i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z samym ASA</u> (przez prawie dwa lata leczenia). Korzyść tę zaobserwowano także w podgrupach chorych ze stabilną CAD lub współistniejącą CAD/PAD, chociaż porównań podgrup nie skorygowano w odniesieniu do wielokrotnego testowania statystycznego. Nie jest pewne, czy rywaroksaban/ASA przynosi jakiegokolwiek dodatkowe korzyści w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia lub codziennego funkcjonowania w porównaniu</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>z samym ASA, ponieważ dowody były ograniczone lub nie istniały wcale.</p> <p>Poważne i niewielkie krwawienia występowały częściej w przypadku stosowania rywaroksabanu/ASA w porównaniu z samym ASA. Chorzy z CAD i PAD zgłaszają obawy dotyczące przyszłych zdarzeń CV; dlatego też dodanie rywaroksabanu do ASA może być dla nich istotne. Jednakże, biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych i niewielkich krwawień, ryzyko z tym związane jest również ważnym czynnikiem.</p> <p>Badanie COMPASS przerwano wcześniej po około dwóch latach ze względu na z góry określone kryteria skuteczności rywaroksabanu/ASA w porównaniu z ASA dot. wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego. W związku z tym długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu/ASA nie zostały dobrze ustalone.</p> <p><u>Stwierdzono, że rywaroksaban dodany do ASA zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u niektórych chorych ze stabilną CAD i/lub PAD w porównaniu z samym ASA, ale zwiększa ryzyko poważnych krwawień.</u></p>
Cappato 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Bazy: PubMed, Embase, BioMedCentral, Google Scholar i CENTRAL Data przeszukania baz: do lipca 2019 r.	Celem przeglądu była ocena czy u chorych z rozpoznaną miażdżycą wybór dawki DOAC będzie miał wpływ na ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny.	Do przeglądu włączono 4 badania (w tym 1 badanie dla RYW w populacji docelowej – COMPASS). U chorych we włączonych badaniach występowała miażdżycowa objawiająca się stabilną CAD i/lub PAD lub CAD związaną z migotaniem przedsionków. W trzech badaniach oceniano przeciwzakrzepowe dawki rywaroksabanu (2,5 mg lub 5,0 mg dwa razy na dobę) lub dabigatranu (50 mg, 75 mg, 110 mg lub 150 mg dwa razy na dobę) w porównaniu z pojedynczą lub podwójną terapią przeciwplateletową, natomiast

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>antykoagulacyjne dawki edoksabanu (30 mg lub 60 OD) w porównaniu z warfaryną oceniano w jednym badaniu.</p> <p>W porównaniu do grupy kontrolnej, jedynie dla chorych otrzymujących niższą dawkę DOAC (RR [95% CI] 0,80 [0,73; 0,89], p<0,0001, I²=0) wykazano znaczne zmniejszenie śmiertelności z dowolnej przyczyny.</p> <p>W ramach schematów leczenia przeciwzakrzepowego/przeciwzakrzepowego podawania DOAC <u>wybór niższej dawki wydaje się zmniejszać ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny u chorych z rozpoznąną miażdżycą.</u></p>
Khan 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	<u>Bazy:</u> PubMed i Cochrane <u>Data przeszukania baz:</u> do kwietnia 2019 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania małych dawek rywaroksabanu u chorych z chorobą niedokrwienną serca.	<p>Do przeglądu włączono 5 badań (<u>w tym 2 badania dla RYW w populacji docelowej: badanie COMPASS, COMMANDER HF.</u></p> <p>Wnioski: niska dawka rywaroksabanu nie zmniejsza ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR [95% CI]: 0,90 [0,73;1,11], p = 0,34) ani zgonu z dowolnych przyczyn (HR [95% CI]: 0,91 [0,74; 1,12], p = 0,38) w porównaniu z grupą kontrolną. Jednakże niska dawka rywaroksabanu wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zawału serca (HR [95% CI]: 0,85 [0,73; 0,99], p = 0,04) i udaru mózgu (HR [95% CI]: 0,59 [0,48; 0,73], p < 0,001) kosztem ryzyka poważnego krwawienia (HR [95% CI]: 1,64 [1,39;1,94], p< 0,001) w porównaniu z grupą kontrolną.</p> <p>Podsumowując, stosowanie małych dawek rywaroksabanu u chorych na chorobę wieńcową, otrzymujących głównie monoterapię przeciwplatekowaną, nie zmniejsza śmiertelności sercowo-naczyniowej ani z dowolnej przyczyny, jednak może to wynikać z ograniczonego czasu obserwacji w badaniach. Korzyści z zapobiegania zawałowi serca i udarowi</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>mózgu są zrównoważone przez zwiększone ryzyko poważnego krwawienia. W związku ze zwiększonym ryzykiem krwawienia RYW powinien być przepisywany z ostrożnością i wyłącznie chorym, u których ryzyko zdarzeń niedokrwiennych jest wyższe niż ryzyko krwawień.</p>
Liu 2023	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: niska</p>	<p><u>Bazy:</u> Pubmed, Embase i Cochrane <u>Data przeszukania baz:</u> do czerwca 2023 r.</p>	<p>Porównanie różnych leków przeciwzakrzepowych z ASA i ocena ich łącznego wpływu na poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe (MACE), śmiertelność, a także incydenty niedokrwienne i krwawienia wśród chorych z przewlekłymi zespołami wieńcowymi.</p>	<p>Do analizy włączono 10 badań RCT (w tym 1 badanie dla RYW w populacji docelowej – COMPASS). Wyniki NMA wskazują, że ryzyko zawału mięśnia sercowego było istotnie niższe po zastosowaniu terapii skojarzonej klopidogrelu lub tykagreloru 90 mg i ASA niż w grupie z samą ASA. Jednak klopidogrel/ prasugrel i rywaroksaban 2,5 mg wiązały się ze wzrostem ryzyka poważnego krwawienia w porównaniu do samej ASA. Nie wykazano istotnej różnicy między analizowanymi metodami leczenia pod względem MACE i zgonu z dowolnej przyczyny. Konieczne są dodatkowe, wysokiej jakości badania RCT, aby potwierdzić uzyskane wnioski.</p>
Navarese 2023	<p>Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia) Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p><u>Bazy:</u> Medline, Embase, TCTMD (https://www.tctmd.com/), ClinicalTrials.gov <u>Data przeszukania baz:</u> do 29 grudnia 2021 r.</p>	<p>Opracowanie europejskiego konsensusu na rok 2022 na temat strategii leczenia przeciwzakrzepowego w profilaktyce wtórnej lub trzeciorzędowej u chorych z ustaloną (stabilną) postacią CAD.</p>	<p>Do analizy włączono 43 badania (w tym 1 badanie dla RYW w populacji docelowej: badanie COMPASS). Wnioski: W analizie dla 12 miesięcy wykazano, że tykagrelor 90 mg (bid), ASA i tykagrelor 90 mg lub ASA w monoterapii, klopidogrel i rywaroksaban 2,5 mg bid to jedyne opcje leczenia związane z niższą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z ASA i klopidogrelem. TYK nie powoduje większego ryzyka krwawienia. Po upływie 12 miesięcy żadna oceniana strategia leczenia nie obniżyła ryzyka zgonu w porównaniu do ASA. Największe zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego (MI) stwierdzono przy stosowaniu ASA i klopidogrelu lub monoterapii inhibitorem P2Y₁₂,</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>zwłaszcza tykagreloru 90 mg, a udaru przy stosowaniu inhibitorów witaminy K lub ASA i rywaroksabanu w dawce 2,5 mg. Wszystkie metody leczenia zwiększały ryzyko krwawień z wyjątkiem monoterapii P2Y₁₂, w porównaniu z ASA.</p> <p><u>Stosowanie monoterapii ASA jako rutynowego leczenia po 12-miesięcznym leczeniu przeciwzakrzepowym u chorych z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca nie wydaje się uzasadnione ze względu na ryzyko niedokrwienia układu sercowo-naczyniowego i mózgowo-naczyniowego, a także ryzyko krwawienia.</u></p>
<p><i>Sibbing 2024</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p><u>Bazy:</u> PubMed i Embase <u>Data przeszukania baz:</u> marzec 2022 r.</p>	<p>Identyfikacja badań porównujących wpływ terapii DPI z ASA w monoterapii u chorych z CAD i PAD. Następnie przeprowadzono metaanalizę, wykorzystując dane z tych badań, aby porównać skuteczność, bezpieczeństwo i korzyści kliniczne netto terapii DPI z niską dawką ASA w monoterapii, z wyłączeniem chorych przyjmujących tienopirydynę, aby uniknąć możliwych zakłóceń wyników zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa.</p>	<p>Do przeglądu włączono 4 badania (w tym 2 badania dla RYW w populacji docelowej: badanie <u>COMPASS</u>, <u>VOYAGER PAD</u>).</p> <p>Wnioski: DPI w porównaniu z samą ASA znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (HR [95% CI]: 0,77 [0,69; 0,87]; p<0,01), zwiększa ryzyko poważnych zdarzeń krwotocznych wg definicji ISTH (HR [95% CI]: 1,67 [1,37;2,02]; p<0,01) i powoduje wystąpienie istotnej korzyści klinicznej netto (HR [95% CI]: 0,79 [0,70; 0,90]; p<0,01). Wyniki te podkreślają potencjalne korzyści ze stosowania DPI u chorych na CAD, w tym u chorych z ustaloną CAD, a także u chorych na PAD.</p>
<p><i>Willems 2022a</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p><u>Bazy:</u> PubMed, Medline i Embase <u>Data przeszukania baz:</u> od 1 stycznia 1995 r. do 31 grudnia 2021 r.</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia przeciwzakrzepowego stosowanego w profilaktyce wtórnej u chorych z PAD.</p>	<p>Do analizy włączono 24 badania (w tym 2 badania dla RYW w populacji docelowej: badanie <u>COMPASS</u>, <u>VOYAGER PAD</u>).</p> <p>Wnioski: w odniesieniu do zmniejszenia MACE, kłopidogrel, tykagrelor, ASA plus tykagrelor i ASA z niską dawką RYW były skuteczniejsze niż ASA z monoterapii i równie skuteczne w stosunku do siebie. W porównaniu z ASA, poważne krwawienia</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>występowały częściej w przypadku antagonistów witaminy K, rywaroksabanu, ASA w skojarzeniu z antagonistami witaminy K i ASA z niską dawką rywaroksabanu. Wszystkie schematy leczenia były porównywalnie skuteczne jak ASA w odniesieniu do MALE, podczas gdy ASA z niską dawką rywaroksabanu był skuteczniejszy w zapobieganiu ALI.</p> <p>Analiza podgrupy chorych poddawanych rewaskularyzacji obwodowej wykazała, że ≥ 3 miesiące po interwencji brakowało dowodów na korzyści dotyczące kłopidogrelu, tykagreloru i ASA + tykagrelor, podczas gdy ASA z niską dawką rywaroksabanu były skuteczniejsze w zapobieganiu MACE i MALE w porównaniu z ASA. ASA + kłopidogrel nie były skuteczniejsze od ASA w zapobieganiu MACE ≥ 3 miesiące po rewaskularyzacji. Brakowało dowodów dotyczących skuteczności strategii leczenia przeciwzakrzepowego w czasie 3 miesięcy po interwencji obwodowej.</p> <p>Podsumowując, kłopidogrel, tykagrelor, ASA + tykagrelor i ASA z niską dawką rywaroksabanu są skuteczniejsze od monoterapii ASA i równie skuteczne w zapobieganiu MACE u chorych z PAD. Z tych czterech terapii tylko ASA z niską dawką RYW wiąże się z większym ryzykiem poważnych krwawień. Po ponad 3 miesiącach od interwencji w obrębie naczyń obwodowych, ASA w skojarzeniu z niską dawką RYW jest skuteczniejszy w zapobieganiu MACE i MALE w porównaniu z ASA, ale ponownie kosztem większego ryzyka krwawienia, podczas gdy inne schematy leczenia nie wykazują większej korzyści. Na podstawie obecnych dowodów, kłopidogrel może być uważany za terapię przeciwzakrzepową z wyboru dla większości chorych na PAD, podczas gdy u chorych, którzy</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p><u>przeszli interwencję w obrębie naczyń obwodowych, ASA plus mała dawka rywaroksabanu może być rozważana w celu długoterminowej (> 3 miesięcy) profilaktyki wystąpienia MACE i MALE.</u></p>

12.14. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 54.
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja								
		<i>Al Hennawi 2024</i>	<i>Bucci 2024</i>	<i>CADTH 2019</i>	<i>Cappato 2021</i>	<i>Khan 2020</i>	<i>Liu 2023</i>	<i>Navarese 2023</i>	<i>Sibbing 2024</i>	<i>Willems 2022a</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	b/d	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	b/d	b/d	TAK	TAK	TAK	b/d	b/d	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja								
		<i>Al Hennawi 2024</i>	<i>Bucci 2024</i>	<i>CADTH 2019</i>	<i>Cappato 2021</i>	<i>Khan 2020</i>	<i>Liu 2023</i>	<i>Navarese 2023</i>	<i>Sibbing 2024</i>	<i>Willems 2022a</i>
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	<u>Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
10.	<u>Czy przedstawiono dane na temat źródeł finansowania każdego z włączonych badań?</u>	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	NIE	Nie dotyczy	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja								
		<i>Al Hennawi 2024</i>	<i>Bucci 2024</i>	<i>CADTH 2019</i>	<i>Cappato 2021</i>	<i>Khan 2020</i>	<i>Liu 2023</i>	<i>Navarese 2023</i>	<i>Sibbing 2024</i>	<i>Willems 2022a</i>
12	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	Nie dotyczy	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
13	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
14	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	NIE	TAK	TAK	Częściowo TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
15	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	NIE	Nie dotyczy	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	Częściowo TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja								
		<i>Al Hennawi 2024</i>	<i>Bucci 2024</i>	<i>CADTH 2019</i>	<i>Cappato 2021</i>	<i>Khan 2020</i>	<i>Liu 2023</i>	<i>Navarese 2023</i>	<i>Sibbing 2024</i>	<i>Willems 2022a</i>
16	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	Częściowo TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

12.15. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

12.15.1. Badanie COMPASS

Badanie COMPASS [Eikelboom 2017, Eikelboom 2022, Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025]

METODYKA

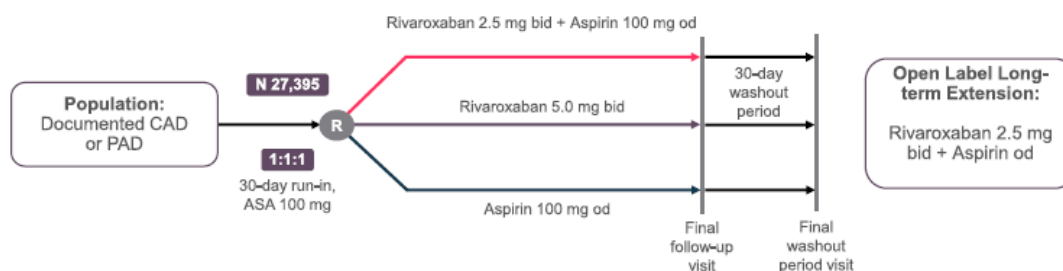
Badanie randomizowane fazy 3, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, maskowane, z zastosowaniem częściowej analizy czynnikowej 3 na 2 (ang. *3-by-2 partial factorial design*), o przebiegu zależnym od zdarzeń (ang. *event-driven*) z długoterminowym otwartym przedłużeniem

Identyfikator ClinicalTrials.gov: *NCT01776424*;

Na rycinach poniżej przedstawiono schematy badania.

	Rivaroxaban/Aspirin (n=9,152)	Rivaroxaban (n=9,117)	Aspirin (n=9,126)
Pantoprazole	Rivaroxaban/ASA Pantoprazole	Rivaroxaban Pantoprazole	ASA Pantoprazole
Pantoprazole Placebo	Rivaroxaban/ASA Pantoprazole placebo	Rivaroxaban Pantoprazole placebo	ASA Pantoprazole placebo
Non-study PPI (n=9,797)	Rivaroxaban/ASA Non-study PPI	Rivaroxaban Non-study PPI	ASA Non-study PPI

Źródło: *Eikelboom 2017*



Źródło: *Eikelboom 2022*

Badanie COMPASS [Eikelboom 2017, Eikelboom 2022, Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025]

Opis metody randomizacji: tak. Po przejściu fazy wstępnej (ang. *run-in*)⁴⁰, chorzy byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących rywaroksaban (RYW) 2,5 mg bid i ASA (ASA) 100 mg raz dziennie lub RYW 5 mg bid i PLC odpowiadające ASA raz dziennie, lub ASA 100 mg raz dziennie i PLC odpowiadające RYW bid. Randomizacja była stratyfikowana według ośrodka badawczego oraz stosowania terapii inhibitorami pompy protonowej (PPI) w czasie randomizacji. Chorzy, którzy mogli stosować terapię PPI, byli randomizowani w stosunku 1:1 do grup otrzymujących pantoprazol 40 mg raz dziennie lub odpowiadające pantoprazolowi PLC. W długoterminowym przedłużeniu nie stosowano randomizacji.

Zaślepienie:

Faza randomizowana: tak, podwójne, maskowane.

Długoterminowe przedłużenie: nie, badanie otwarte;

Opis metody zaślepienia: uczestnicy badania, personel ośrodka, personel sponsora, osoby wykonujące oceny i analitycy danych byli zaślepieni na leczenie od momentu randomizacji do momentu zablokowania bazy danych. Dane dot. randomizacji były poufne, dostępne wyłącznie dla osób niezaangażowanych w prowadzenie badania (tj. dla personelu IT, osób zarządzających lekami oraz systemem, biostatystyków na potrzeby wymaganych sprawozdań regulacyjnych (tj. zgłaszanie nieoczekiwanych poważnych działań niepożądanych). Stosowana interwencja powinna być ujawniana wyłącznie, kiedy ma to istotne znaczenie w kontekście bezpieczeństwa chorego. Badanie było maskowane (ang. *double-dummy*) poprzez zastosowanie PLC odpowiadającego każdej z aktywnych interwencji;

Opis utraty chorych z badania:

Faza randomizowana: w fazie wstępnej (przed rozpoczęciem procesu randomizacji) utracono 2 320 (8,2%) z 28 275 chorych. Po randomizacji w badaniu utracono łącznie 64 (0,2%) z 27 395 chorych⁴¹, w tym:

- spośród 9 152 chorych z grupy RYW+ASA utracono łącznie 20 (0,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji lub wycofania zgody na udział w badaniu;
- spośród 9 117 chorych z grupy RYW utracono łącznie 20 (0,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji lub wycofania zgody na udział w badaniu;
- spośród 9 126 chorych z grupy ASA utracono łącznie 24 (0,3%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji lub wycofania zgody na udział w badaniu;

Otwarte przedłużenie badania: 978 (7,5%) z 12 964 chorych przedwcześnie trwale przerwało leczenie (w tym 946 chorych przerwało leczenie RYW i 860 – ASA). Z okresu obserwacji utracono 13 (0,1%) z 12 964 chorych, (12 951 chorych ukończyło okres obserwacji). Wśród chorych, którzy ukończyli okres obserwacji, 18 chorych odmówiło dalszej obserwacji, a ich najnowsza wizyta była analizowana jako ostatnia;

Ocena RoB:

Faza randomizowana: niskie ryzyko

Skala Jadad:

Faza randomizowana: 5/5;

Skala NICE:

Otwarte przedłużenie badania: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno)

Wyniki dla populacji ITT:

⁴⁰ Od dnia -28. do dnia -1. Faza wstępna badania była przeprowadzana w celu zidentyfikowania chorych, którzy nie przestrzegali schematu leczenia (wymagano przestrzegania leczenia na poziomie co najmniej 80%), u których wystąpiły zdarzenia niepożądane lub z innych przyczyn nie mogli zostać zrandomizowani. W fazie wstępnej badania nie uczestniczyli chorzy, u których przeprowadzono zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) 4-14 dni przed randomizacją, ponieważ zakrzepowa okluzja pomostu występuje najczęściej w czasie pierwszych kilku tyg. po zabiegu (randomizowano ich po upływie 4-7 dni od wykonania CABG).

⁴¹ Dla pozostałych chorych znany był status życiowy.

Badanie COMPASS [Eikelboom 2017, Eikelboom 2022, Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025]

Faza randomizowana: tak. Populacja ITT była zdefiniowana jako wszyscy zrandomizowani chorzy. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono z wykorzystaniem populacji bezpieczeństwa, obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia w ramach badania;

Otwarte przedłużenie badania: n/d;

Klasyfikacja AOTMiT:

Faza randomizowana: IIA;

Otwarte przedłużenie badania: IID;

Sponsor: Bayer;

Liczba ośrodków:

Faza randomizowana: 602 (33 kraje, w tym Polska);

Otwarte przedłużenie badania: 455 (32 kraje, w tym Polska);

Okres obserwacji:

Faza randomizowana: długość obserwacji wyniosła średnio 23 miesiące, najdłuższy okres obserwacji wyniósł 47 mies. (punkt odcięcia danych: 6 lutego 2017 r.)⁴². Po zakończeniu randomizowanej fazy badania zastosowany był 30-dniowy okres wymywania (ang. *washout period*);

Otwarte przedłużenie badania: średnia (SD): 427,6 (205,2) dni, mediana (IQR, zakres): 347 (295; 574, 1; 1 191) dni;

Analiza statystyczna:

Faza randomizowana: Porównania pomiędzy każdą z grup otrzymujących rywaroksaban i grupą kontrolną otrzymującą zwykłą ASA przeprowadzono przy użyciu dwóch testów *log-rank*, stratyfikowanych w zależności od leczenia PPI (chorzy nie randomizowani do PPI, randomizowani do grupy stosującej pantoprazol 40 mg raz dziennie lub randomizowani do grupy stosującej PLC dopasowane do pantoprazolu raz dziennie). Aby rozwiązać problem liczebności związanej z testowaniem dwóch hipotez pierwszorzędowych i sześciu hipotez drugorzędowych, zastosowano test Hochberga, umożliwiający kontrolę współczynnika błędów w rodzinach testów wynoszącego 5%. Nie przewidywano jednak wcześniejszego zakończenia oceny skuteczności dla obu grup leczenia przeciwwzakrzepowego, w związku z czym nie określono z góry strategii formalnego testowania wyników drugorzędowych w analizie wstępnej. Do oceny czasu do wystąpienia zdarzeń wykorzystano szacunki skumulowanego ryzyka Kaplana-Meiera. Współczynniki ryzyka i odpowiadające im 95% przedziały ufności uzyskano ze stratyfikowanych modeli proporcjonalnych zagrożeń Coxa. Wszystkie zgłoszone wartości P są dwustronne.

Otwarte przedłużenie badania: wyniki przedstawiono jako liczbę chorych, u których wystąpiło zdarzenie na 100 PY obserwacji. Nie przeprowadzono formalnych porównań statystycznych charakterystyki wyjściowej ani częstości zdarzeń.

Szczegółowe informacje przedstawiono w Rozdziale 12.2

Podejście do testowania hipotezy:

Faza randomizowana: *superiority*;

Otwarte przedłużenie badania: n/d.

POPULACJA

Randomizowana faza badania:

Kryteria włączenia:

⁴² Podczas pierwszej formalnej analizy częściowej skuteczności (50% planowanych zdarzeń) niezależna rada monitorująca dane i bezpieczeństwo zaleciła wcześniejsze zakończenie badania (w dniu 6 lutego 2017 r.), w związku z zaobserwowaniem utrzymującej się różnicy na korzyść interwencji eksperymentalnej w pierwotnym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności ($z = -4,592$).

Badanie COMPASS [Eikelboom 2017, Eikelboom 2022, Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025]

- chęć i możliwość wyrażenia pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu;
- rozpoznanie choroby naczyń wieńcowych (CAD) i/lub choroby naczyń obwodowych (PAD), tj.:
 - CAD:
 - przebyte zawału mięśnia sercowego w czasie ostatnich 20 lat lub
 - wielonaczyniowa choroba wieńcowa⁴³ z objawami/ze stabilną lub niestabilną dławicą piersiową w wywiadzie, lub
 - wielonaczyniowa przeszłokoronarna interwencja wieńcowa (PCI), lub
 - wielonaczyniowa CABG
 - PAD⁴⁴:
 - przebyta operacja pomostowania aortalno-udowego, operacja pomostowania kończyny lub przeszłokoronarna rewaskularyzacja tętnicy biodrowej lub pod pachwinowej lub
 - przebyta amputacja kończyny lub stopy z powodu choroby naczyń tętnicznych, lub
 - chromanie przestankowe w wywiadzie i co najmniej jeden z następujących objawów: (1) stosunek ciśnienia krwi kostka-ramię <0,90, (2) znaczne zwężenie tętnic obwodowych (≥50%) udokumentowane angiografią lub badaniem ultrasonograficznym dupleksowym, lub
 - przebyta rewaskularyzacja tętnicy szyjnej ≥50% rozpoznana za pomocą ultrasonografii dupleksowej lub angiografii.
- spełnienie jednego z poniższych kryteriów (dotyczy chorych z CAD):
 - wiek ≥65 r.ż., lub
 - wiek <65 r.ż. i udokumentowana miażdżycy lub zabieg rewaskularyzacji obejmujący przynajmniej dwie lokalizacje (ang. *vascular beds*)⁴⁵ lub przynajmniej 2 dodatkowe czynniki ryzyka, tj.:
 - palenie (w czasie 1. roku przed randomizacją);
 - cukrzyca;
 - dysfunkcja nerek z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) <60 ml/min;
 - niewydolność serca;
 - udar niedokrwienny inny niż lakunarny ≥1 mies. wcześniej.

Kryteria wykluczenia:

- wysokie ryzyko krwawienia;
- udar w czasie 1 mies. lub jakiegokolwiek przebyty udar krwotoczny lub lakunarny;
- ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutową <30% lub objawami klasy III lub IV zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA);
- zaawansowana stabilna choroba nerek eGFR <15 mL/min;
- konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, innej terapii przeciwplatekowej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej;
- choroba niekardiologiczna niezwiązana z układem sercowo-naczyniowym, która wiąże się ze złym rokowaniem (np. nowotwór z przerzutami) lub zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych interwencji objętych badaniem;

⁴³ Dotyczy zwężenia ≥50% w ≥2 tętnicach wieńcowych, potwierdzonego inwazyjną koronarografią lub nieinwazyjnym obrazowaniem lub badaniami obciążeniowymi (np. wysiłkowymi lub farmakologicznymi), sugerującymi znaczne niedokrwienie w ≥2 obszarach wieńcowych; lub w 1 obszarze wieńcowym, jeśli ≥1 inny obszar został poddany rewaskularyzacji

⁴⁴ Zgodnie z publikacją *Anand 2018* obejmuje objawową PAD, PAD kończyn dolnych, objawową PAD kończyn dolnych i chorobę tętnicy szyjnej

⁴⁵ CAD obejmuje naczynia wieńcowe. Wymagana jest rewaskularyzacja tylko w 1. dodatkowej lokalizacji, np. rewaskularyzacja aorty, tętnic zapewniających dopływ krwi do mózgu, przewodu pokarmowego, kończyn dolnych, kończyn górnych czy nerek.

Badanie COMPASS [Eikelboom 2017, Eikelboom 2022, Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025]

- nadwrażliwość w wywiadzie lub znane przeciwwskazania do stosowania RYW, ASA, pantoprazolu lub substancji pomocniczych, jeśli dotyczy;
- leczenie ogólnoustrojowe silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i p-glikoproteiny (np. ogólnoustrojowe leki przeciwgrzybicze na bazie azoli, takie jak ketokonazol i inhibitory proteazy ludzkiego wirusa niedoboru odporności [HIV], takie jak rytonawir) lub silnymi induktorami CYP3A4, tj. ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, fenytoina i karbamazepina;
- jakiegokolwiek znana choroba wątroby związana z koagulopatią;
- ciąża, karmienie piersią lub możliwość zajścia w ciążę, aktywność seksualna i niestosowanie skutecznych metod kontroli urodzeń (np. sterylizacja chirurgiczna, doustne środki antykoncepcyjne na receptę, zastrzyki antykoncepcyjne, wkładka wewnątrzmaciczna, metoda podwójnej bariery, plaster antykoncepcyjny, sterylizacja partnera płci męskiej);
- wcześniejsze przydzielenie do leczenia w trakcie tego badania;
- jednoczesny udział w innym badaniu eksperymentalnym;
- znane przeciwwskazania do jakiegokolwiek procedur związanych z badaniem;
- konieczność ciągłego leczenia inhibitorem pompy protonowej⁴⁶.

Otwarte przedłużenie badania:

Kryteria włączenia:

- chorzy włączeni do badania COMPASS, którzy zakończyli okres obserwacji dot. leczenia przeciwzakrzepowego (niezależnie od przydziału leczenia lub tego, czy kontynuowali leczenie od ostatniej wizyty);
- spełnianie kryteriów badania COMPASS;

Kryteria wykluczenia:

- uczęszczanie do ośrodka, który odmówił udziału w długoterminowym przedłużeniu badania;
- chory odmówił udziału w długoterminowym przedłużeniu badania;
- niespełnienie kryteriów kwalifikacyjnych do badania COMPASS.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (RYW 2,5 mg bid + ASA) ^{&}	Grupa badana (RYW 5 mg bid+PLC) ^{&}	Grupa kontrolna (PLC+ASA) ^{&}	Grupa badana (RYW 2,5 mg bid + ASA) ^{&&, &&&}
Liczba chorych	9 152	9 117	9 126	12 964
Mężczyźni, n (%) [*]	7 093 (77,5)	7 145 (78,4)	7 137 (78,2)	10 085 (77,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]	68,3 (7,9)	68,2 (7,9)	68,2 (8,0)	67,2 (7,8)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²] ^{**}	28,3 (4,8)	28,3 (4,6)	28,4 (4,7)	28,6 (4,6)
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mm Hg]	Skurczowe	136 (17)	136 (18)	134,9 (17,0)
	Rozkurczowe	77 (10)	78 (10)	77,6 (9,7)
Cholesterol, średnia (SD) [mmol/l]	4,2 (1,1)	4,2 (1,1)	4,2 (1,1)	4,2 (1,1)
Używanie tytoniu, n (%)	1 944 (21,2)	1 951 (21,4)	1 972 (21,6)	2 878 (22,2)
Nadciśnienie, n (%)	6 907 (75,5)	6 848 (75,1)	6 877 (75,4)	9 575 (73,9)
Cukrzyca, n (%)	3 448 (37,7)	3 419 (37,5)	3 474 (38,1)	4 502 (34,7)

⁴⁶ wyłącznie randomizacja dot. pantoprazolu

Badanie COMPASS [Eikelboom 2017 Eikelboom 2022, Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025]					
Przebyty udar, n (%)		351 (3,8)	346 (3,8)	335 (3,7)	441 (3,4)
Przebyty zawał mięśnia sercowego, n (%)		5 654 (61,8)	5 653 (62,0)	5 721 (62,7)	8 324 (64,2)
Niewydolność serca, n (%)		1 963 (21,4)	1 960 (21,5)	1 979 (21,7)	3 074 (23,7)
CAD, n (%)^		8 313 (90,8)	8 250 (90,5)	8 261 (90,5)	11 753 (90,7)
PAD, n (%)^^		2 492 (27,2)	2 474 (27,1)	2 504 (27,4)	3 421 (26,4)
Nowotwór, n (%)		b/d	b/d	b/d	737 (5,7)
Choroba wielonaczyniowa, n (%)		b/d	b/d	b/d	2 796 (21,6)
Przewlekła choroba nerek, n (%)***		b/d	b/d	b/d	2 704 (20,9)
eGFR ^{^^^}	Średnia (SD) [mL/min/1,73 m ²]	b/d	b/d	b/d	74,7 (17,2)
	<30 mL/min/1,73 m ² , n (%)	77 (0,8)	80 (0,9)	86 (0,9)	63 (0,5)
	30 do <60 mL/min/1,73 m ² , n (%)	1 977 (21,6)	2 028 (22,2)	2 028 (22,2)	2 641 (20,4)
	≥60 mL/min/1,73 m ² , n (%)	7 094 (77,5)	7 005 (76,8)	7 012 (76,8)	10 260 (79,1)
Rasa/ pochodzenie etniczne, n (%)#	Rasa biała/kaukaskie	5 673 (62,0)	5 672 (62,2)	5 682 (62,3)	8 691 (67,0)
	Rasa Czarna/ Afroamerykanie	76 (0,8)	94 (1,0)	92 (1,0)	115 (0,9)
	Rasa Azjatycka	1 451 (15,9)	1 421 (15,6)	1 397 (15,3)	1 147 (8,8)
	Inna rasa/ pochodzenie	1 952 (21,3)	1 930 (21,2)	1 955 (21,4)	3 011 (23,2)
Region geograficzny, n (%)	Północna Ameryka	1 304 (14,2)	1 305 (14,3)	1 309 (14,3)	1 814 (14,0 ^{##})
	Południowa Ameryka	2 054 (22,4)	2 036 (22,3)	2 054 (22,5)	3 237 (25,0 ^{##})
	Zachodnia Europa, Izrael, Australia lub Południowa Afryka	2 855 (31,2)	2 845 (31,2)	2 855 (31,3)	4 167 (32,1 ^{##})
	Wschodnia Europa	1 607 (17,6)	1 612 (17,7)	1 604 (17,6)	2 736 (21,1 ^{##})
	Azja-Pacyfik	1 332 (14,6)	1 319 (14,5)	1 304 (14,3)	1 010 (7,8 ^{##})
Przyjmowane leki, n (%)	Inhibitor ACE lub ARB	6 475 (70,7)	6 581 (72,2)	6 462 (70,8)	9 661 (74,5)
	Bloker kanału wapniowego	2 413 (26,4)	2 374 (26,0)	2 482 (27,2)	3 608 (27,8)
	Diuretyk	2 727 (29,8)	2 666 (29,2)	2 746 (30,1)	3 936 (30,4)

Badanie COMPASS [Eikelboom 2017 Eikelboom 2022, Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025]					
	Beta-bloker	6 389 (69,8)	6 401 (70,2)	6 394 (70,1)	9 095 (70,2)
	Lek zmniejszający poziom lipidów	8 239 (90,0)	8 204 (90,0)	8 158 (89,4)	11 732 (90,5)
	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	531 (5,8)	466 (5,1)	473 (5,2)	578 (4,5)
	PPI nie stosowany w badaniu	3 268 (35,7)	3 266 (35,8)	3 264 (35,8)	3 938 (30,4)
	Środek hipoglikemizujący	b/d	b/d	b/d	4 146 (32,0)
	Selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny	b/d	b/d	b/d	533 (4,1)
	Alfa-bloker lub inny lek rozszerzający naczynia krwionośne	b/d	b/d	b/d	1 671 (12,9)
Dane demograficzne – chorzy na stabilną PAD lub chorobę tętnicy szyjnej [Anand 2018]					
Parametr		Grupa badana (RYW 2,5 mg bid + ASA)	Grupa badana (RYW 5 mg bid+PLC)	Grupa kontrolna (PLC+ASA)	
Liczba chorych		2 492	2 474	2 504	
Mężczyźni, n (%)		1 774 (71,2 ^{##})	1 800 (72,8 ^{##})	1 787 (71,4 ^{##})	
Wiek, średnia (SD) [lata]		67,9 (8,45)	67,8 (8,49)	67,8 (8,47)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		28,3 (5,0)	28,4 (4,8)	28,4 (5,0)	
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mm Hg]	Skurczowe	138,9 (18,5)	138,6 (18,3)	138,6 (18,2)	
	Rozkurczowe	77,7 (10,1)	77,5 (10,2)	77,8 (10,3)	
Używanie tytoniu, n (%)	Teraz	682 (27,4)	685 (27,7)	685 (27,4)	
	Wcześniej	1 147 (46,0)	1 154 (46,6)	1 143 (45,6)	
	Nigdy	663 (26,6)	635 (25,7)	676 (27)	
Czynniki ryzyka dla PAD	Cholesterol całkowity, mediana (mmol/l)	4,2 (3,6; 5,0)	4,2 (3,6; 5,0)	4,2 (3,6; 5,0)	
	Nadciśnienie, n (%)	1 966 (78,9)	1 939 (78,4)	2 017 (80,6)	
	Cukrzyca, n (%)	1 100 (44,1)	1 083 (43,8)	1 104 (44,1)	
CAD w wywiadzie, n (%)		1 656 (66,5)	1 609 (65,0)	1 641 (65,5)	
Udar w wywiadzie, n (%)		171 (6,9)	177 (7,2)	154 (6,2)	

Badanie COMPASS [Eikelboom 2017 Eikelboom 2022, Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025]				
PAD w wywiadzie, n (%)	Przebyta operacja pomostowania aortalno-udowego lub kończyn dolnych, przeszskórna angioplastyka transluminalna tętnicy biodrowej lub tętnicy pod pachwinowej	668 (26,8)	703 (28,4)	674 (26,9)
	Chromanie przestankowe i wskaźnik kostka-ramię (ABI) <0,90 lub znaczne zwężenie tętnic obwodowych w wywiadzie	1 142 (45,8)	1 120 (45,3)	1 140 (45,5)
	Przebyta amputacja kończyny lub stopy	116 (4,7)	107 (4,3)	112 (4,5)
Objawowa PAD kończyn dolnych, n (%)###		1 409 (56,5)	1 361 (55,0)	1 359 (54,3)
Choroba tętnicy szyjnej, n (%)†		617 (24,8)	622 (25,1)	680 (27,2)
Objawowa PAD, n (%)‡		2 026 (81,3)	1 983 (80,1)	2 039 (81,4)
CAD i ABI <0,90, n (%)‡‡		466 (18,7)	491 (19,8)	465 (18,6)
ABI, n (%)	Normalne ≥0,90	1 226 (49,2)	1 187 (48)	1 191 (47,6)
	0,70–0,90	979 (39,3)	949 (38,4)	984 (39,3)
	≤0,70	211 (8,5)	268 (10,8)	249 (9,9)
eGFR <60 ml/min, n (%)		688 (27,6)	681 (27,5)	706 (28,2)
Przyjmowane leki, n (%)	Przeciwplatekcyjne	2 185 (87,7)	2 123 (85,8)	2 187 (87,3)
	Zmniejszające poziom lipidów	2 088 (83,8)	2 074 (83,8)	2 074 (82,8)
	Inhibitor ACE lub ARB	1 715 (68,8)	1 757 (71)	1 765 (70,5)
	Beta-bloker	1 477 (59,3)	1 479 (59,8)	1 485 (59,3)
	PPI poza badaniem	826 (33,1)	812 (32,8)	815 (32,5)
Dane demograficzne – chorzy z CAD [Connolly 2018]##				
Parametr	Grupa badana (RYW 2,5 mg bid + ASA)	Grupa badana (RYW 5 mg bid+PLC)&	Grupa kontrolna (PLC+ASA)	

Badanie COMPASS [Eikelboom 2017 Eikelboom 2022, Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025]				
Liczba chorych		8 313	8 250	8 261
Mężczyźni, n (%)		6 577 (79,1)	6 600 (80,0)	6 615 (80,1)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		69 (65; 73)	69 (65; 73)	69 (65; 73)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		28,4 (4,7)	28,4 (4,6)	28,5 (4,7)
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mm Hg]	Skurczowe	135 (17)	135 (18)	135 (17)
	Rozkurczowe	77 (10)	77 (10)	78 (10)
Używanie tytoniu, n (%)	Teraz	1 679 (20,2)	1 680 (20,4)	1 687 (20,4)
	Wcześniej	3 944 (47,6)	3 889 (47,1)	3 908 (47,3)
Nadciśnienie, n (%)		6 280 (75,5)	6 214 (75,3)	6 218 (75,3)
Cukrzyca, n (%)		3 043 (36,6)	3 015 (36,5)	3 040 (36,8)
Przebyty zawał mięśnia sercowego, n (%)	Ogółem	5 654 (68,0)	5 653 (68,5)	5 721 (69,3)
	<1 roku	410 (4,9)	403 (4,9)	425 (5,1)
	1 – 2 lat	798 (9,5)	774 (9,4)	769 (9,3)
	2 – 5 lat	1 612 (19,4)	1 614 (19,6)	1 667 (20,2)
	≥5 lat	2 824 (34,0)	2 847 (34,4)	2 849 (34,5)
Niewydolność serca, n (%)		1 909 (23,0)	1 893 (22,9)	1 912 (23,1)
Udar, n (%)		279 (3,4)	250 (3,0)	268 (3,2)
Wielonaczyniowa CAD, n (%)		5 252 (63,2)	5 174 (62,7)	5 043 (61,0)
PCI, n (%)		4 971 (59,8)	4 986 (60,4)	4 905 (59,4)
Przebyta CABG, n (%)		2 704 (32,5)	2 555 (31,0)	2 586 (31,3)
eGFR, średnia (SD) [mL/min]		73, 9 (17, 6)	73, 8 (17, 6)	73, 7 (17, 9)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Inhibitor ACE lub ARB	5 970 (71,8)	6 059 (73,4)	5 939 (71,9)
	Zmniejszające poziom lipidów	7 667 (92,2)	7 604 (92,2)	7 573 (91,7)
	Bloker kanału wapniowego	2 177 (26,2)	2 136 (25,9)	2 224 (26,9)
	Beta-bloker	6 124 (73,7)	6 143 (74,5)	6 154 (74,5)
Region, n (%)	Północna Ameryka	1 190 (14,3)	1 196 (14,5)	1 197 (14,5)
	Południowa Ameryka	1 779 (21,4)	1 730 (21,0)	1 747 (21,1)
	Zachodnia Europa, Izrael, Australia i Południowa Afryka	2 663 (32,0)	2 659 (32,2)	2 653 (32,1)
	Europa Wschodnia	1 477 (17,8)	1 478 (17,9)	1 487 (18,0)

Badanie COMPASS [Eikelboom 2017 Eikelboom 2022, Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025]				
	Azja, Pacyfik i inne	1 204 (14,5)	1 187 (14,4)	1 177 (14,2)
Dane demograficzne – chorzy na objawowe PAD kończyn dolnych [Kaplovitch 2021]				
Parametr		Grupa badana (RYW 2,5 mg bid + ASA)	Grupa badana (RYW 5 mg bid+PLC) ^a	Grupa kontrolna (PLC+ASA)
Liczba chorych		1 409	1 361	1 359
Mężczyźni, n (%)		67,1 (8,7)	66,5 (8,8)	66,7 (8,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]		995 (70,6)	977 (71,8)	960 (70,6)
Używanie tytoniu, n (%)		421 (29,9)	455 (33,4)	442 (32,5)
Cukrzyca w wywiadzie, n (%)		664 (47,1)	632 (46,4)	644 (47,4)
HF w wywiadzie, n (%)		232 (16,5)	228 (16,8)	226 (16,6)
Niewydolność nerek (eGFR <60 ml/min) na początku badania, n (%)		383 (27,2)	358 (26,3)	371 (27,3)
Choroba współistniejąca wysokiego ryzyka w wywiadzie, n (%)		1 205 (85,5)	1 133 (83,2)	1 143 (84,1)
≥2 dotknięte lokalizacje naczyniowe w wywiadzie, n (%)		810 (57,5)	764 (56,1)	761 (56,0)
CAD w wywiadzie, n (%)		773 (54,9)	714 (52,5)	725 (53,4)
Choroba naczyń mózgowych w wywiadzie, n (%)		69 (0,9)	80 (5,9)	65 (4,7)
ABI, średnia (SD)		0,95 (0,2)	0,94 (0,2)	0,94 (0,21)
Rodzaj zaklasyfikowania do PAD kończyn dolnych, n (%)	Operacja pomostowania tętnic obwodowych	229 (16,3)	248 (18,2)	217 (16,0)
	Przezkórna angioplastyka obwodowa	396 (28,1)	401 (29,5)	414 (30,5)
	Poprzednia rewaskularyzacja lub operacja tętnic obwodowych	576 (40,9)	590 (43,4)	563 (41,4)
	Amputacja kończyny lub stopy	111 (7,9)	102 (7,5)	103 (7,6)
	Chromanie przestankowe	1 009 (71,6)	981 (72,1)	976 (71,8)
Ila		596 (42,3)	565 (41,5)	579 (42,6)

Badanie COMPASS [Eikelboom 2017 Eikelboom 2022, Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025]				
Klasyfikacja Fontaine, n (%)	IIb	389 (27,6)	354 (26,0)	364 (26,8)
	III	47 (3,3)	73 (5,4)	44 (3,2)
	IV	16 (1,1)	13 (1,0)	12 (0,9)
Przyjmowanie inhibitora ACE lub ARB, n (%)		928 (65,9)	932 (68,5)	920 (67,7)
Przyjmowanie leku zmniejszającego poziom lipidów, n (%)		1 124 (79,8)	1 073 (78,8)	1 051 (77,3)
Dane demograficzne – chorzy z wysokim ryzykiem zgodnie z CHADS-P ₂ A ₂ RC [Würtz 2024]				
Parametr		Grupa badana (RYW 2,5 mg bid + ASA)		Grupa kontrolna (PLC+ASA)
Liczba chorych		3 751		3 725
Mężczyźni, n (%)*		2 854 (76,1)		2 885 (77,4)
Wiek	Średnia (SD) [lata]	69,7 (8,1)		69,7 (8,2)
	65-74 r.ż., n (%)	1 783 (47,9)		1 756 (46,8)
	≥75 r.ż., n (%)	1 182 (31,7)		1 217 (32,4)
Ciśnienie krwi, średnia (SD) [mm Hg]	Skurczowe	136,3 (17,5)		136,1 (17,6)
	Rozkurczowe	77,2 (10,0)		76,8 (10,0)
Cholesterol, średnia (SD) [mmol/l]		4,2 (1,1)		4,1 (1,1)
Zastoinowa HF, n (%)		1 243 (33,4)		1 260 (33,6)
Nadciśnienie, n (%)		3 417 (91,7)		3 416 (91,1)
Cukrzyca, n (%)		1 982 (53,2)		2 002 (53,4)
Aktywne palenie, n (%)		946 (25,4)		973 (25,9)
PAD, n (%)		1,374 (36,9)		1,363 (36,3)
Choroba nerek, n (%)		52 (1,4)		49 (1,3)
Zajęte naczynia wieńcowe, n (%)	1	525 (14,1)		477 (12,7)
	≥2	3 200 (85,9)		3 274 (87,3)
eGFR, średnia (SD) [ml/min]		71,3 (18,8)		71,7 (18,3)
Stosowane leczenie, n (%)	Leki zmniejszające poziom lipidów	3 407 (91,5)		3 470 (92,5)
	Inhibitor ACE lub ARB	2 850 (76,5)		2 819 (75,2)
	Bloker kanału wapniowego	1 213 (32,6)		1 160 (30,9)

Badanie COMPASS [Eikelboom 2017, Eikelboom 2022, Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025]			
	Diuretyk	1 437 (38,6)	1 425 (38,0)
	Beta-bloker	2 861 (76,8)	2 802 (74,7)
INTERWENCJA ⁴⁷			
Faza randomizowana:			
Faza wstępna badania (ang. run-in): chorzy otrzymywali PLC dopasowane do RYW + ASA 100 mg bid. Nie stosowano pantoprazolu.			
Interwencje badane:			
<ul style="list-style-type: none"> • RYW 2,5 mg bid + ASA 100 mg raz dziennie; • RYW 5 mg bid + PLC dopasowane do ASA raz dziennie; • pantoprazol 40 mg raz dziennie 			
Interwencje kontrolne:			
<ul style="list-style-type: none"> • ASA 100 mg raz dziennie + PLC dopasowane do RYW bid; • PLC dopasowane do pantoprazolu raz dziennie 			
Postępowanie w przypadku pominięcia dawki: Interwencje stosowane bid powinny być stosowane rano i wieczorem, w odstępie ok. 12 godzin. Interwencje przyjmowane raz dziennie powinny być stosowane rano. Jeżeli pominięto dawkę badanego RYW/PLC odpowiadającego RYW, a od czasu, w którym miała zostać przyjęta dawka, upłynęło mniej niż 6 godzin, należy ją przyjąć natychmiast. Jeżeli od planowanej dawki pominiętej minęło więcej niż 6 godzin, należy pominąć tę dawkę i przyjąć kolejną dawkę badanego RYW zgodnie ze schematem. W przypadku pominięcia dawki badanego ASA/PLC odpowiadającego ASA PLC lub badanego pantoprazolu/PLC odpowiadającego pantoprazolowi, należy ją przyjąć natychmiast po tym, jak chory zorientuje się, że dawka została pominięta.			
Modyfikacja dawki: badacz powinien przerwać podawanie badanego leku danemu uczestnikowi, jeżeli kontynuacja zostanie uznana za szkodliwą dla dobrostanu uczestnika. Wszyscy chorzy, którzy przegrali podawanie badanego leku, powinni wznowić leczenie, jeśli to możliwe. Możliwe jest zmniejszenie częstości podawania leczenia (np. stosowanie raz dziennie lub co drugi dzień). Jeżeli konieczne jest przerwanie jednej z badanych terapii, należy kontynuować inne badane leczenie.			
Leczenie wspomagające:			
<ul style="list-style-type: none"> • postępowanie w przypadku zabiegów: jeśli chory wymaga przeprowadzenia zabiegu inwazyjnego związanego ze standardowym bądź wysokim ryzykiem krwawienia (tj. jakiegokolwiek zabieg, który nie jest oceniany jako „drobny”) leczenie RYW/PLC odpowiadającemu RYW musi być przerwane (przynajmniej 24 godziny przed zabiegiem). Można również przerwać leczenie ASA/PLC odpowiadającym ASA, zgodnie z decyzją badacza (ASA poza badaniem może być używana). Randomizację należy przeprowadzić wyłącznie pomiędzy 4. a 7. dniem po CABG i po co najmniej 24 godzinach od usunięcia rurek z klatki piersiowej. Badanego leku nie należy podawać przed upływem co najmniej 12 godzin od ostatniego podania jakiegokolwiek leku przeciwzakrzepowego (w tym w ramach profilaktyki DVT); • leczenie chorych, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy (OZW), wymagających PCI z pomostowaniem: stosowanie RYW/PLC odpowiadającego RYW należy przerwać u chorych wymagających leczenia przeciwzakrzepowego lub podwójnej terapii przeciwplatekowej z powodu OZW lub konieczności PCI ze stentowaniem. Standardową terapię przeciwplatekową, obejmującą nasycające dawki ASA i kłopidogrelu (lub prasugrelu lub tykagreloru), można stosować zgodnie ze standardową praktyką. Można kontynuować podawanie ASA/PLC odpowiadającego ASA; • postępowanie w przypadku wystąpienia dużego krwawienia: w większości przypadków tymczasowe odstawienie RYW będzie wystarczające do opanowania krwawienia (okres półtrwania leku wynosi tylko 5– 			

⁴⁷ Interwencje badane i kontrolna były przyjmowane doustnie w formie tabletek. Pantoprazol lub PLC dopasowane do pantoprazolu mogło być stosowane wyłącznie przez chorych, którzy nie muszą przyjmować PPI

Badanie COMPASS [Eikelboom 2017 Eikelboom 2022, Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025]

13 godzin). W razie potrzeby należy zastosować środki miejscowe w celu opanowania krwawienia (np. miejscowe uciskanie, endoskopia i wstrzyknięcie krwawiącego naczynia, embolizacja), a zgodnie ze wskazaniami należy zapewnić dożylną podawanie płynów i transfuzję krwi. Badania na zwierzętach sugerują, że zarówno koncentraty kompleksu protrombiny, jak i rekombinowany czynnik VIIa częściowo przywracają hemostazę po leczeniu inhibitorami czynnika Xa, takimi jak RYW, a randomizowane badanie z udziałem zdrowych osób leczonych RYW wykazało, że koncentraty protrombiny odwracają wydłużenie czasu protrombinowego;

- **postępowanie w przypadku wystąpienia udaru mózgu i rozważania wprowadzenia leczenia reperfuzyjnego:** decyzja o zastosowaniu terapii reperfuzyjnej (w tym trombolizy dożylnej, dotętnicznej lub mechanicznego dostępu wewnątrznacyniowego) w ostrym udarze niedokrwiennym powinna być zgodna z lokalną praktyką, doświadczeniem i wytycznymi. W czasie, kiedy osiągnięte jest maksymalne stężenie leku (tj. w czasie pierwszych 6 godzin po podaniu leku) lekarze mogą zdecydować się na ujawnienie interwencji i rezygnację z wykonywania trombolizy, jeśli chory przyjmuje RYW. Alternatywnie, jeśli w tym okresie możliwe jest oznaczenie poziomu anty-Xa rywaroksabanu, lekarze mogą wykorzystać tę informację do podjęcia decyzji o zasadności rozpoczęcia trombolizy. Terapia wewnątrznacyniowa z ekstrakcją skrzepu może być kontynuowana niezależnie od tego, czy chory otrzymuje RYW, czy nie, bez konieczności ujawniania interwencji.

Otwarte przedłużenie badania: RYW 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA 75-100 mg raz dziennie. Jeśli chory przerwał leczenie, przerywany był jego udział w badaniu.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- skuteczność – punkty złożone oraz pojedyncze komponenty punktów złożonych:
 - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), udar lub zawał mięśnia sercowego (MI) – pierwszorzędowy złożony punkt końcowy;
 - udar niedokrwienny, MI, ostre niedokrwienie kończyn (ALI) lub zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca – drugorzędowy złożony punkt końcowy;
 - udar niedokrwienny, MI, ALI lub zgon z przyczyn CV – drugorzędowy złożony punkt końcowy;
 - punkty końcowe związane ze zdarzeniami CV, tj. udar, udar niedokrwienny lub nieznanego typu, udar krwotoczny, MI, niewydolność serca (HF), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), ALI;
 - punkty końcowe związane ze zgonem, tj.: zgon z dowolnej przyczyny (drugorzędowy punkt końcowy), zgon z przyczyn CV, zgon niezwiązany z przyczynami CV oraz zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca;
 - punkty końcowe związane z kończynami tj. przewlekłe niedokrwienie kończyn, MALE, amputacje naczyniowe, poważne amputacje;
 - hospitalizacja (w tym z przyczyn CV lub niezwiązana z przyczynami CV);
- bezpieczeństwo:
 - zdarzenia związane z poważnymi i niewielkimi krwawieniami;
 - ogólna ocena bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie) klasyfikowane zgodnie z MedDRA 19.1);
- korzyść kliniczna netto.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- niezgodne z *Zasadami ekstrakcji danych* (rozdział 3.7);
- punkty końcowe raportowane (tj. nieorzeczone przez badacza);
- punkty końcowe dot. dawki RYW 5 mg;
- dane, które zostały przedstawione dla całej populacji badania, bez podziału na grupy wg stosowanego leczenia;
- liczba jednostek krwi zużytych w czasie transfuzji (tabela 1 online, publikacja *Eikelboom 2019*);
- wykresy przedstawiające zmianę w czasie dla bezwzględnej różnicy ryzyka dla ciężkiego krwawienia i poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz wskaźniki częstości zdarzeń dot. poważnych krwawień, które zostały przedstawione również w tabelach (rycina 1 oraz 2, publikacja *Eikelboom 2019*);

Badanie COMPASS [Eikelboom 2017, Eikelboom 2022, Anand 2018, Anand 2018a, Anand 2019, Branch 2023, Connolly 2018, Eikelboom 2019, Eikelboom 2021, Gaba 2022, Kaplovitch 2021, Sen 2021, Sharma 2019, Steffel 2020, Vanassche 2020, Würtz 2024, Leong 2025]

- ilustracja centralna, przedstawiająca częstość występowania poważnych krwawień wg lokalizacji (publikacja *Eikelboom 2019*);
- zdarzenia niedokrwiennie przedstawione w podgrupach wg regionu geograficznego (publikacja *Gaba 2022*);
- dane dot. nieustalonych wcześniej punktów końcowych dot. korzyści klinicznej netto;
- wyniki analiz porównań między grupami dot. zdarzeń powtarzających się wykonanych z zastosowaniem modeli innych niż model Andersona-Gilla (publikacja *Branch 2023*);
- wyniki analiz porównań między grupami dot. korzyści klinicznej netto dla zdarzeń powtarzających się (publikacja *Branch 2023*);
- analiza pierwszych i kolejnych MACE dostępna w formie wykresu, która została przedstawiona również w tabelach (rycina 1, publikacja *Branch 2023*);
- analiza typów udarów innych niż niedokrwienny/krwotoczny/udar ogółem (tj. wtórnej transformacji krwotocznej, niepewnego udaru, udaru śródmózgowego/śródmiaższowego/śródkomorowego, udaru podpajęczynówkowego) oraz wyników dot. zmodyfikowanej skali Rankina (publikacja *Sharma 2019*);
- szczegółowe przyczyny zgonu raportowanych w załączniku A do publikacji *Connolly 2018*;
- wyniki dot. wyłącznie chorych na bezobjawową PAD, ponieważ wskazanie wnioskowanej interwencji nie obejmuje tej populacji;
- punkty końcowe dot. korzyści klinicznej netto inne niż określone wcześniej w protokole badania;
- z publikacji *Leong 2025* nie przedstawiono danych z rycin S2-S4 oraz z rycin 1.-4;
- z publikacji *Leong 2025* nie przedstawiono wyników dotyczących chorych, którzy przedwcześnie przerwali leczenie.

[&]na podstawie publikacji *Eikelboom 2017*: nie wystąpiły istotne statystycznie różnice między 3 analizowanymi grupami

^{&&}na podstawie publikacji *Eikelboom 2022*: charakterystyka wyjściowa w momencie włączenia do badania COMPASS chorych leczonych skojarzeniem rywaroksabanu i ASA podczas długoterminowego, otwartego badania kontynuacyjnego

^{&&&}po zakończeniu randomizowanej fazy badania i przed rozpoczęciem przedłużenia badania stosowane były terapie przeciwpyłtkowe: ASA (12 228 [94,3%] chorych), KLO (682 [5,3%] chorych), prasugrel (27 [0,2%] chorych), tykagrelor (38 [0,3%] chorych), tyklopidyna (25 [0,2%] chorych), dipirydamol (25 [0,2%] chorych) i inne (47 [0,4%] chorych) oraz terapie przeciwzakrzepowe: pozajelitowe (54 [0,4%] chorych), RYW (110 [0,8%] chorych), apiksaban (14 [0,1%] chorych), dabigatran (14 [0,1%] chorych), antagoniści witaminy K (24 [0,2%] chorych) i inne (12 [$<0,1\%$] chorych)

*obliczono na podstawie odsetka chorych kobiet

**wskaznik masy ciała to masa ciała w kg podzielona przez kwadrat wysokości ciała w metrach

***definiowana jako eGFR <60 mL/min/1,73 m²

[^]chorzy z CAD w wywiadzie, niezależnie od tego czy spełnili kryteria włączenia związane z CAD

^{^^}chorzy z PAD w wywiadzie, niezależnie od tego czy spełnili kryteria włączenia związane z PAD

^{^^^}GFR obliczono za pomocą wzoru opracowanego przez współpracę na rzecz epidemiologii przewlekłej choroby nerek (ang. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Brakowało danych dotyczących GFR w przypadku 4 chorych w grupie otrzymującej RYW + ASA i 4 w grupie otrzymującej RYW

[#]rasa była zgłaszana przez chorego

^{##}odsetki zostały policzone we własnym zakresie

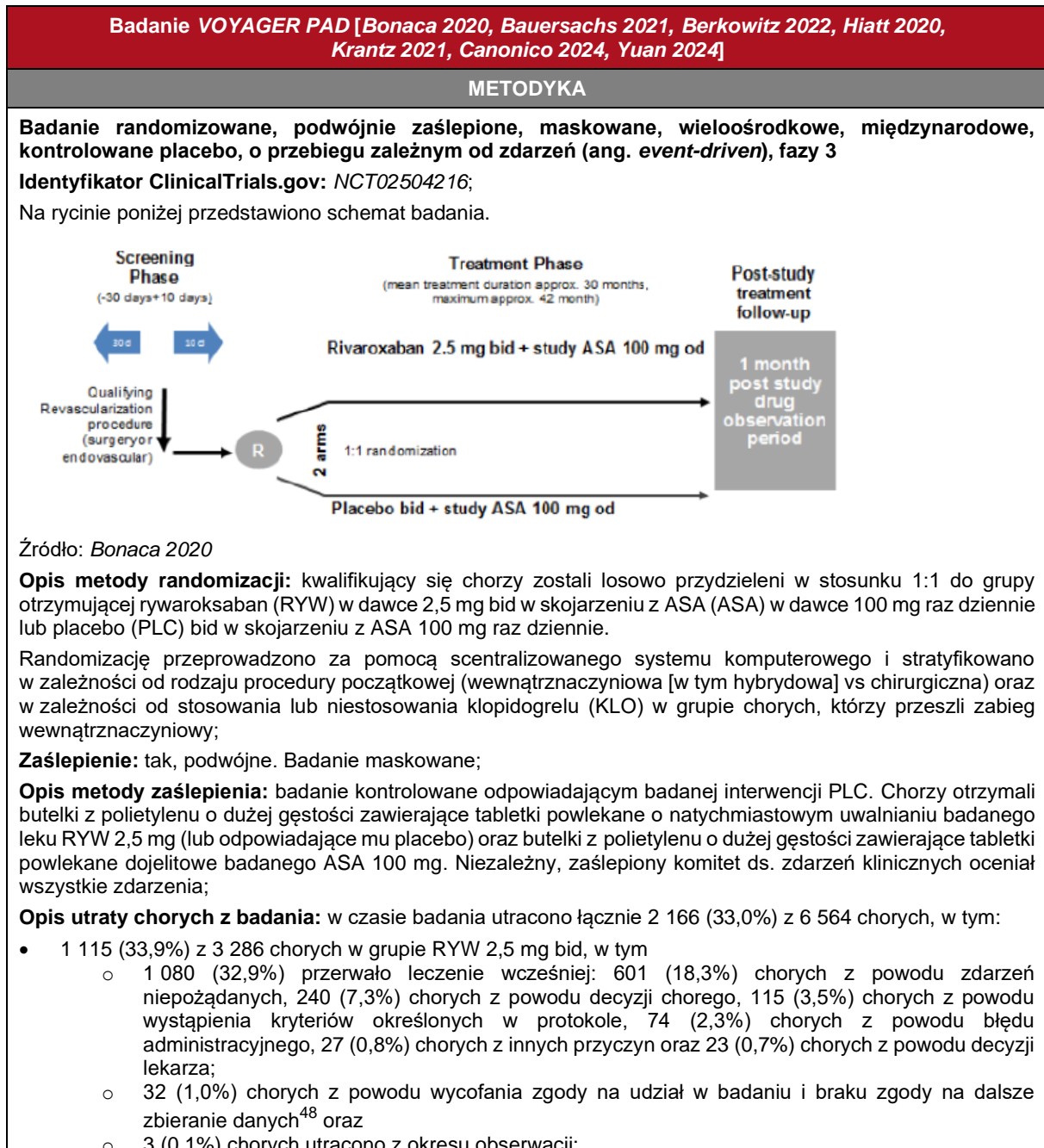
^{###}definiowana jako chromanie przestankowe z ABI $<0,90$ lub zwężenie wynoszące $\geq 50\%$; lub przebyta operacja pomostowania aortalno-udowego lub pomostowania tętnic kończyn dolnych, przezskórna angioplastyka tętnic biodrowych lub podpachwinowych albo amputacja kończyny lub stopy z powodu choroby naczyń tętniczych

[‡]definiowana jako przebyta endarterektomia tętnicy szyjnej lub wszczepienie stentu lub bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej wynoszące $\geq 50\%$

^{‡‡}suma objawowej PAD kończyn dolnych i choroby tętnicy szyjnej

^{‡‡‡}bezobjawowa PAD kończyn dolnych

12.15.2. Badanie VOYAGER PAD



⁴⁸ 21 (0,6%) chorych było żywych, 7 (0,2%) nie było na liście chorych, którzy doświadczyli zgonu, 3 (0,1%) chorych doświadczyło zgonu, 1 (<0,1%) chory nie był włączony do wyszukiwania dot. statusu życiowego

Badanie VOYAGER PAD [Bonaca 2020, Bauersachs 2021, Berkowitz 2022, Hiatt 2020, Krantz 2021, Canonico 2024, Yuan 2024]
<ul style="list-style-type: none"> • 1 051 (32,1%) z 3 278 chorych w grupie PLC, w tym <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 011 (30,8%) przerwało leczenie wcześniej: 537 (16,4%) z powodu działań niepożądanych, 233 (7,1%) z powodu decyzji chorego, 114 (3,5%) z powodu wystąpienia kryteriów określonych w protokole, 67 (2,0%) z powodu błędu administracyjnego, 39 (1,2%) z innych przyczyn i 21 (0,6%) z powodu decyzji lekarza; ○ 37 (1,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i braku zgody na dalsze zbieranie danych⁴⁹ oraz ○ 3 (0,1%) chorych utracono z okresu obserwacji. <p>Ocena RoB: niskie ryzyko</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak. Populacja ITT była zdefiniowana jako wszyscy chorzy poddani randomizacji, niezależnie od tego, czy otrzymali leczenie. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa analizowano w populacji chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (uwzględniano pierwsze wystąpienie danego punktu końcowego od randomizacji do 2 dni po trwałym przerwaniu leczenia);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Bayer i Janssen Pharmaceuticals;</p> <p>Liczba ośrodków: 542 (34 kraje, w tym Polska);</p> <p>Okres obserwacji: mediana (rozstęp międzykwartyłowy [IQR]) czasu obserwacji wyniosła 28 (22; 34) mies. (data cenzurowania danych pierwotnych: 08.09.2019 r.);</p> <p>Analiza statystyczna: prawdopodobieństwa zdarzeń wyrażono jako szacunki Kaplana-Meiera przedstawiające skumulowaną częstość zdarzeń po 3 latach od randomizacji. Współczynniki ryzyka (HR) i 95% przedziały ufności (CI) wygenerowano przy użyciu modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa, stratyfikowanego w zależności od rodzaju zastosowanej procedury i tego, czy miał zostać zastosowany KLO. Wszystkie zgłoszone wartości p są dwustronne i uzyskano je za pomocą stratyfikowanego testu log-rank. Wiarygodność założenia o proporcjonalnych hazardach potwierdzono wizualnie porównując wykres logarytmu skumulowanego ryzyka między grupami. Analiza statystyczna punktów końcowych związanych ze skutecznością została przeprowadzona hierarchicznie.</p> <p>Szczegółowe informacje przedstawiono w Rozdziale 12.2</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 50 r.ż.; • udokumentowana objawowa miażdżycowa choroba tętnic obwodowych (PAD) kończyn dolnych umiarkowana do ciężkiej, potwierdzona <u>każdym</u> z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ klinicznie, przez funkcjonalne ograniczenia w chodzeniu, niedokrwienny ból spoczynkowy lub owrzodzenie niedokrwienne; ○ anatomicznie, poprzez obrazowanie dowodów na PAD dystalnie od tętnicy biodrowej zewnętrznej w kończynie indeksowej w czasie 12 miesięcy przed rewaskularyzacją lub w jej czasie; ○ hemodynamicznie w którejkolwiek nodze (w czasie 12 miesięcy przed kwalifikującą rewaskularyzacją lub w jej czasie) przez: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wskaźnik kostka-ramię $\leq 0,80$ lub wskaźnik palec-ramię $\leq 0,60$ u chorych bez wcześniejszej rewaskularyzacji kończyny lub ▪ wskaźnik kostka-ramię $\leq 0,85$ lub wskaźnik palec-ramię $\leq 0,65$ u chorych, u których w przeszłości przeprowadzano rewaskularyzację kończyny;

⁴⁹ 19 (0,6%) chorych było żywych, 12 (0,4%) chorych nie było na liście chorych, którzy doświadczyli zgonu i 6 (0,2%) chorych zmarło

Badanie VOYAGER PAD [Bonaca 2020, Bauersachs 2021, Berkowitz 2022, Hiatt 2020, Krantz 2021, Canonico 2024, Yuan 2024]

- technicznie skuteczna rewaskularyzacja obwodowa dystalnie od tętnicy biodrowej zewnętrznej (chirurgiczna i/lub wewnątrznaczyniowa) z powodu objawowej PAD w czasie 10 dni przed randomizacją;
- pisemna świadoma zgoda chorego lub jego przedstawiciela prawnego;
- chory rozumie oraz chce i jest w stanie zastosować się do instrukcji badania i wizyty kontrolnej;
- negatywny test ciężowy z surowicy (tylko u kobiet w wieku rozrodczym);
- kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji (tj. ze wskaźnikiem niepowodzeń mniejszym niż 1% rocznie, oparta na ocenie badacza i lokalnych wymaganiach, np. doustne środki antykoncepcyjne, zastrzyki antykoncepcyjne, wkładkę wewnątrzmaciczną, metodę podwójnej bariery, sterylizację partnera płci męskiej), podczas aktywności seksualnej. Dotyczy to okresu pomiędzy podpisaniem formularza świadomej zgody a ostatnim podaniem badanego leku.

Kryteria wykluczenia:

- chorzy poddawani rewaskularyzacji z powodu bezobjawowej PAD lub chromania łagodnego bez ograniczeń funkcjonalnych nogi indeksowej;
- chorzy poddawani rewaskularyzacji nogi indeksowej w celu leczenia bezobjawowej lub minimalnie objawowego nawrotu zwężenia przeszczepu pomostowego lub nawrotu zwężenia docelowej zmiany chorobowej (10 dni przed zabiegiem indeksowym);
- ostre niedokrwienie kończyn (ALI) w czasie 2 tygodni przed kwalifikującą rewaskularyzacją;
- chorzy ze znaczną utratą tkanki (definiowaną jako znaczne owrzodzenie/zgorzel w pobliżu głów kości śródstopia, tj. pięty lub śródstopia) w obu nogach;
- chorzy wymagający leczenia ASA w dawkach >100 mg;
- planowane stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT) w ramach kwalifikującego zabiegu rewaskularyzacji KLO w skojarzeniu z ASA przez >6 miesięcy po kwalifikującym zabiegu rewaskularyzacji;
- planowane na etapie randomizacji stosowanie jakiegokolwiek dodatkowego leku przeciwplatekowego innego niż KLO i ASA po kwalifikującym zabiegu rewaskularyzacji;
- każdy aktywny stan kliniczny wymagający ogólnoustrojowej antykoagulacji po kwalifikującej rewaskularyzacji;
- nadwrażliwość lub jakiegokolwiek inne przeciwwskazanie wymienione na lokalnych etykietach ASA lub RYW;
- leczenie ogólnoustrojowe silnymi inhibitorami zarówno izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4), jak i inhibitorami p-glikoproteiny (P-gp);
- choroby w wywiadzie lub aktywne, klinicznie istotne krwawienie, zmiany chorobowe lub stany w czasie ostatnich 6 miesięcy przed randomizacją, uważane za istotne ryzyko poważnego krwawienia;
- jakiegokolwiek znana choroba wątroby związana z koagulopatią lub ryzykiem krwawienia;
- każdy stan wymagający dializy lub terapii nerkozastępczej lub niewydolność nerek oceniana podczas badania przesiewowego na podstawie szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej <15 ml/min/1,73 m² (jeśli eGFR chorego przed zabiegiem wynosiło <30 ml/min/1,73 m²), musi pozostać >15 ml/min/1,73 m² 72 godziny po zabiegu, aby umożliwić włączenie i randomizację chorego);
- potwierdzony ostry zespół wieńcowy (OZW) w czasie 30 dni przed randomizacją;
- poważny uraz lub wypadek w czasie 30 dni przed randomizacją;
- udokumentowana medycznie historia krwotoku śródczaszkowego, udaru lub przemijającego ataku niedokrwiennego;
- znany aktywny nowotwór złośliwy (określony na podstawie wywiadu), z wyłączeniem miejscowego raka skóry (rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy);
- źle kontrolowana cukrzyca (według oceny badacza);
- niekontrolowane nadciśnienie o ciężkim stopniu nasilenia (według oceny badacza);
- oczekiwana długość życia <1 roku;
- wcześniejsze przydzielenie do leczenia podczas tego badania;
- wcześniejszy (w czasie 30 dni) lub równoczesny udział w innym badaniu klinicznym z udziałem badanego produktu;
- ścisłe powiązanie z ośrodkiem badawczym; np. bliski krewny badacza, osoba zależna (np. pracownik lub student ośrodka badawczego);

Badanie VOYAGER PAD [Bonaca 2020, Bauersachs 2021, Berkowitz 2022, Hiatt 2020, Krantz 2021, Canonico 2024, Yuan 2024]			
• karmienie piersią.			
Dane demograficzne			
Parametr		Grupa badana (RYW 2,5 mg bid + ASA)	Grupa kontrolna (PLC + ASA)
Liczba chorych		3 286	3 278
Mężczyźni, n (%)		2 439 (74,2)	2 421 (73,9)
Wiek, średnia (IQR) [lata]		67,0 (61,0; 73,0)	67,0 (61,0; 73,0)
BMI, mediana (IQR) [kg/m ²]		26,0 (23,3; 29,1)	26,0 (23,2; 29,1)
Czynniki ryzyka i choroby współistniejące, n (%)	Nadciśnienie	2 684 (81,7)	2 658 (81,1)
	Hiperlipidemia	1 971 (60,0)	1 968 (60,0)
	Aktualny palacz	1 147 (34,9)	1 132 (34,5)
	Cukrzyca	1 313 (40,0)	1 316 (40,1)
	eGFR <60 ml/min/1,73 m ²	661 (20,1)	666 (20,3)
	Objawowa CAD	1 052 (32,0)	1 015 (31,0)
	Zawał mięśnia sercowego	365 (11,1)	349 (10,6)
	Znana choroba tętnicy szyjnej	282 (8,6)	293 (8,9)
Historia związana z chorobą tętnic obwodowych	Wskaźnik kostka-ramię, mediana (IQR)	0,56 (0,42; 0,67)	0,56 (0,42; 0,67)
	Wcześniejsza amputacja, n (%)	194 (5,9)	196 (6,0)
	Historia chromania, n (%)	3 132 (95,3)	3 137 (95,7)
	Historia krytycznego niedokrwienia kończyn, n (%)	999 (30,4)	969 (29,6)
	Wcześniejsza rewaskularyzacja obwodowa, n (%)	1 181 (35,9)	1 155 (35,2)
Kwalifikująca rewaskularyzacja, n (%)	Wykonana w związku z chromaniem	2 521 (76,7)	2 504 (76,4)
	Wykonana w związku z krytycznym niedokrwieniem kończyn [^]	762 (23,2)	771 (23,5)
	Śródnaczyniowa	2 153 (65,5)	2 140 (65,3)

Badanie VOYAGER PAD [Bonaca 2020, Bauersachs 2021, Berkowitz 2022, Hiatt 2020, Krantz 2021, Canonico 2024, Yuan 2024]			
	Chirurgiczna	1 133 (34,5)	1 138 (34,7)
Rasa, n (%)^^	Biała	2 647 (80,6)	2 656 (81,0)
	Czarna	84 (2,6)	71 (2,2)
	Azjatycka	484 (14,7)	482 (14,7)
	Inna	71 (2,2)	69 (2,1)
Region geograficzny, n (%)	Północna Ameryka	347 (10,6)	347 (10,6)
	Południowa Ameryka	243 (7,4)	241 (7,4)
	Zachodnia Europa	914 (27,8)	912 (27,8)
	Wschodnia Europa	1 301 (39,6)	1 298 (39,6)
	Azja-Pacyfik	481 (14,6)	480 (14,6)
Stosowane terapie, n (%)	Statyny	2 608 (79,4)	2 641 (80,6)
	Inhibitor ACE lub ARB	2 096 (63,8)	2 063 (62,9)
	ASA przy randomizacji	3 256 (99,1)	3 248 (99,1)
	KLO przy randomizacji	1 658 (50,5)	1 655 (50,5)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: RYW 2,5 mg bid doustnie (tabletki powlekane o natychmiastowym uwalnianiu) w skojarzeniu z ASA 100 mg raz dziennie doustnie (tabletki powlekane dojelitowe);</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC bid dopasowane do RYW w skojarzeniu z ASA 100 mg raz dziennie doustnie (tabletki powlekane dojelitowe);</p> <p>Badacz powinien przerwać podawanie badanego leku i/lub ASA u danego chorego, jeżeli kontynuacja zostanie uznana za szkodliwą dla dobrostanu chorego. Wszyscy chorzy, którzy przerywają badany lek i/lub badany ASA, powinni w miarę możliwości wznowić leczenie. Jeżeli istnieje obawa, że chory może nie tolerować badanego leczenia lub jeśli chory niechętnie przyjmuje pełną dawkę badanego leku, możliwe jest zmniejszenie częstości dawkowania do podawania raz na dobę lub co drugi dzień.</p> <p>Niezależnie od tego, czy leczenie zostanie wznowione, czy nie, wszystkich chorych należy obserwować zgodnie z protokołem badania aż do jego zakończenia. Trwale odstawienie badanego leku należy odnotować, podając datę i główny powód zaprzestania stosowania badanego leku i/lub badanego ASA. Jeżeli konieczne jest przerwanie jednego z badanych leków, należy kontynuować inne badane leki. Na przykład, jeśli przerwano podawanie RYW, należy kontynuować stosowanie ASA.</p> <p>Leczenie wspomagające: <u>w obu grupach jednoczesne leczenie KLO po zabiegu było dozwolone przez planowany maksymalny okres 30 dni po kwalifikującym zabiegu rewaskularyzacji.</u> Jeżeli badacz chce leczyć chorego KLO przez czas dłuższy niż 30 dni po rewaskularyzacji, konieczne będzie przedstawienie uzasadnienia. To przedłużone użytkowanie ograniczono do wskazania na etykiecie urządzenia (np. stentu). Stosowanie KLO może być przedłużone do 60 dni. KLO nie będzie częścią badanego leku ani nie będzie dostarczany jako lek badany.</p> <p>U chorych, którzy wymagają stosowania KLO w trakcie badania, po kwalifikującym zabiegu rewaskularyzacji (np. wskazanie do PCI ze stentowaniem lub bez stentowania), dozwolone jest stosowanie KLO lub DAPT. Jeżeli jest to wskazane z medycznego punktu widzenia, badany lek można stosować z DAPT lub przerwać jego podawanie do czasu, gdy chory nie będzie już potrzebował DAPT.</p>			

Badanie VOYAGER PAD [Bonaca 2020, Bauersachs 2021, Berkowitz 2022, Hiatt 2020, Krantz 2021, Canonico 2024, Yuan 2024]

Zdecydowanie odradza się jednocześnie stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i leczenia przeciwplatekowego innego niż badane podczas badania (z wyjątkiem KLO w początkowej fazie badania), ponieważ zwiększa to ryzyko krwawienia. Jeśli jednak wskazany jest niesteroidowy lek przeciwzapalny, należy wybrać najniższą możliwą dawkę.

W przypadku chorych narażonych na ryzyko wystąpienia wrzodziejącego zapalenia żołądkowo-jelitowego lub krwawienia, lub u których w trakcie badania wystąpią objawy tych powikłań, badacz może zalecić odpowiednie leczenie profilaktyczne chroniące żołądek, ale nie będzie ono dostarczane jako badany lek.

Stosowanie układowego leczenia przeciwzakrzepowego (tj. heparyna niefrakcjonowana i jej pochodne, antagoniści witaminy K (VKA), nowe lub doustne antykoagulanty inne niż VKA, leczenie fibrynolityczne podczas interwencji/operacji) musi być odnotowane. Leczenie fibrynolityczne podczas interwencji/operacji musi być przerwane nie później niż 24 godz. przed randomizacją do badania.

Równoczesne przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych i badanego leczenia nie było dozwolone, jednocześnie właściwe mogło być łączenie lub tymczasowe nakładanie badanego leku na terapię przeciwzakrzepową, biorąc pod uwagę potrzeby chorego, ryzyko i warunki kliniczne.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- pierwszorzędowy punkt końcowy w ramach oceny skuteczności: ostre niedokrwienie kończyn, poważna amputację z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- pozostałe (drugorzędowe) analizowane w badaniu punkty końcowe obejmujące:
 - ostre niedokrwienie kończyny, dużą amputację z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca;
 - nieplanowaną rewaskularyzację kończyny z powodu nawracającego niedokrwienia kończyny;
 - hospitalizację z powodu zdarzenia wieńcowego lub obwodowego o charakterze zakrzepowym;
 - ostre niedokrwienie kończyny, poważną amputację z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
 - ostre niedokrwienie kończyny, poważną amputacją z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar z dowolnej przyczyny lub zgon z dowolnej przyczyny;
 - zgon z dowolnej przyczyny;
 - Żylną chorobę zakrzepowo-zatorową.
- profil bezpieczeństwa:
 - prawdopodobieństwo występowania krwawień;
 - ogólna ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie i prowadzące do przerwania leczenia) sklasyfikowane zgodnie z MedDRA.
- korzyść kliniczna netto.

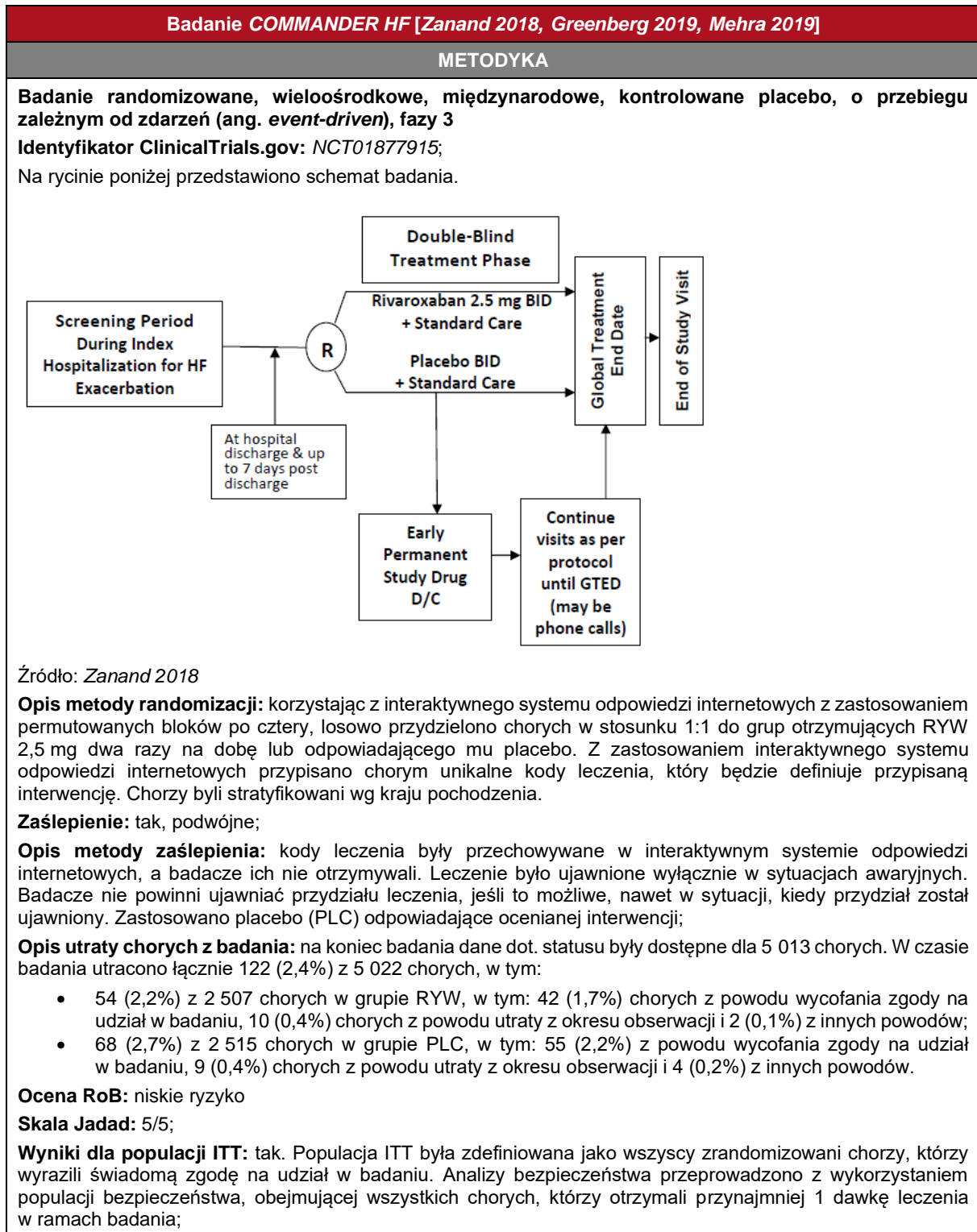
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- niezgodne z *Zasadami ekstrakcji danych* (rozdział 3.7);
- skumulowana częstość występowania przerwania leczenia (wykres S2 w załączniku do publikacji);
- wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawione jako liczba zdarzeń (uwzględniono jedynie częstość występowania zdarzeń niepożądanych);
- wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawione łącznie dla grupy kontrolnej i badanej;
- z publikacji *Berkowitz 2022* nie przedstawiono danych z Tabeli 1 [podana liczba zdarzeń zamiast częstość występowania] oraz charakterystyki wyjściowej i proceduralnej uczestników badania według rodzaju zdarzeń zakrzepowych];
- z publikacji *Hiatt 2020*: danych z Fig 1. (czynniki predykcyjne zastosowania kłopidogrelu);
- z publikacji *Yuan 2024* nie przedstawiono danych z Fig.4 i Fig.5 i Tabeli 1 (modelowanie);
- z publikacji *Canonico 2024* nie przedstawiono wyników dotyczących chorych, którzy przedwcześnie przerwali leczenie np. z Tabeli 2.

^ostre niedokrwienie kończyn obejmuje chorych z przewlekłym niedokrwiennym bólem spoczynkowym, wrzodami lub zgorzelą wynikającą z obiektywnie potwierdzonej choroby okluzyjnej tętnic

^^rasa była zgłaszana przez chorego

12.15.3. Badanie **COMMANDER HF**



Badanie COMMANDER HF [Zanand 2018, Greenberg 2019, Mehra 2019]

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Janssen Research and Development;

Liczba ośrodków: 628 (32 kraje, w tym Polska);

Okres obserwacji: mediana (rozstęp międzykwartylowy [IQR]) czasu obserwacji wyniosła 21,1 (12,9; 32,8) mies. (punkt odcięcia danych: 5 marca 2018 r. lub data ostatniego kontaktu);

Analiza statystyczna: punkty końcowe analizowano hierarchicznie, tj. jeśli w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między badanymi grupami, istotność statystyczna drugorzędowych punktów końcowych nie była raportowana. Zastosowano analizę czasu do wystąpienia zdarzenia, w tym test log-rank (stratyfikowany według regionu geograficznego), modele Coxa i szacunki Kaplana-Meiera dotyczące skumulowanego ryzyka. Dla wszystkich wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa podano szacunkowe współczynniki ryzyka i 95% przedziały ufności wraz z częstością zdarzeń na 100 pacjentolat (PY).

Szczegółowe informacje przedstawiono w Rozdziale 12.2

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- objawowa niewydolność serca (HF) przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym;
- epizod zdekompensowanej HF wymagający (1) pobytu w szpitalu, na oddziale ratunkowym lub w placówce obserwacji medycznej z noclegiem oraz możliwością leczenia lekami dożylnymi i obserwacji chorych na HF przed randomizacją lub (2) niezaplanowanej wizyty ambulatoryjną w ośrodku leczenia HF, gdzie w celu stabilizacji HF wymagane jest leczenie pozajelitowe. Epizod zdekompensowanej HF definiuje się jako objawy nasilenia duszności lub zmęczenia, obiektywne oznaki przekrwienia, takie jak obrzęki obwodowe lub wodobrzusze i/lub dostosowanie leków na HF przed hospitalizacją/wizytą ambulatoryjną. Chorzy kwalifikują się do randomizacji przy wypisie z ośrodka leczącego zdarzenie wyjściowe i do 30 dni po wypisaniu, jeśli ich stan jest stabilny;
- udokumentowana frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\leq 40\%$ w czasie 1 roku przed randomizacją. Jeżeli dostępnych jest więcej niż jeden pomiar LVEF, należy użyć najnowszego. Frakcję wyrzutową określa się za pomocą jednej z następujących metod: echokardiogramu, wielobramkowego badania jądrowego, rezonansu magnetycznego serca, tomografii komputerowej serca lub wentrykulografii lewej komory;
- obecne dowody znaczącej CAD, zdefiniowanej jako co najmniej jedno z poniższych:
 - udokumentowany przebyty zawał mięśnia sercowego;
 - przebyty zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG);
 - koronarografia wykazująca co najmniej 50% zwężenie ≥ 1 tętnic;
 - przebyty zabieg przeszłokórnej interwencji wieńcowej (PCI) z/bez stentu;
 - u chorych bez udokumentowanej historii zawału serca, CABG, angiografii wieńcowej lub PCI: dowody w elektrokardiogramie (EKG) (patologiczne załamki Q) z odpowiadającą im nieprawidłowością kurczliwości ścian w badaniu echokardiograficznym;
- w momencie randomizacji stabilny stan kliniczny HF (tj. chory ambulatoryjny i nieotrzymujący leków dożylnych). Chorego należy wypisać z ośrodka leczącego zdarzenie wyjściowe. W przypadku przeniesienia do domu opieki, ośrodka rehabilitacyjnego lub innej specjalistycznej placówki pobyt musi trwać 30 dni lub krócej, aby w momencie randomizacji chory znajdował się w środowisku domowym;
- odpowiednie leczenie HF zgodnie z wytycznymi⁵⁰, tj.:
 - lek moczopędny (wymagany do włączenia do badania, ale może być stosowany w razie potrzeby);

⁵⁰ Jeżeli chorzy nie mogą korzystać ze wszystkich terapii opartych na wytycznych należy odnotować przyczyny

Badanie COMMANDER HF [Zanand 2018, Greenberg 2019, Mehra 2019]

- inhibitory układu renina-angiotensyna (RAS), takie jak inhibitor ACE lub ARB, lub leki rozszerzające naczynia, takie jak hydralazyna lub azotany w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE i ARB (wymagane do włączenia do badania);
- beta blokery (jeśli chory nie otrzymuje beta blokera w momencie randomizacji, należy rozpocząć jego stosowanie i zwiększać dawkę w trakcie badania, chyba że nie jest to klinicznie odpowiednie);
- antagonistę aldosteronu (przy frakcji wyrzutowa [EF] ≤35%; można rozpocząć stosowanie także przy EF >35% i zwiększać dawkę w trakcie badania);
- chory musi otrzymywać odpowiednie leczenie CAD zgodnie z wytycznymi, tj.:
 - ASA w dawce 100 mg lub mniejszej na dzień, chyba że nie jest to klinicznie właściwe;
 - kłopidogrel, tyklopidyna, prasugrel i tykagrelor, jeśli jest to wskazane klinicznie;
- przed rozpoczęciem badania należy zakończyć stosowanie wszystkich profilaktycznych leków przeciwkrzepliwych, takich jak enoksaparyna, warfaryna, heparyna;
- kobiety: muszą być w okresie po menopauzie⁵¹ lub stosować metodę kontroli urodzeń o wysokiej skuteczności⁵² lub być chirurgicznie sterylne lub nieaktywne heteroseksualnie. Kobiety stosujące środki antykoncepcyjne muszą wyrazić zgodę na stosowanie dodatkowej metody antykoncepcji;
- negatywny wynik testu ciążowego z surowicy lub moczu u kobiet;
- mężczyzna podejmujący stosunek seksualny z kobietą w wieku rozrodczym, który nie przeszedł wazektomii, musi zgodzić się na stosowanie mechanicznej metody antykoncepcji;
- wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu;
- stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP) 200 pg/ml lub N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) 800 pg/ml w okresie przesiewowym i przed randomizacją.

Kryteria wykluczenia:

- wysokie ryzyko krwawienia, tj. każdy stan, który w opinii badacza stanowi przeciwwskazanie do leczenia przeciwzakrzepowego lub stwarza niedopuszczalne ryzyko krwawienia, m.in.:
 - aktywne krwawienie wewnętrzne;
 - klinicznie istotne krwawienie, krwawienie w miejscu bez możliwości zastosowania ucisku lub skaza krwotoczna w czasie 28 dni od randomizacji;
 - liczba płytek krwi <90 000/μl w badaniu przesiewowym;
 - krwotok śródczaszkowy w wywiadzie;
 - poważny zabieg chirurgiczny, biopsja narządu mięsznego lub poważny uraz (w tym uraz głowy) w czasie 28 dni przed randomizacją;
 - utrzymujące się, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze: skurczowe ciśnienie krwi ≥180 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥100 mm Hg;
- choroba współistniejąca o ciężkim stopniu nasilenia, np.:
 - migotanie przedsionków lub inny stan wymagający przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego;
 - ostry zawał mięśnia sercowego podczas zdarzenia wyjściowego;
 - planowana operacja kardiochirurgiczna w czasie 28 dni przed lub po randomizacji (z wyłączeniem PCI i zastosowania urządzeń elektrofizjologicznych);
 - wszczepienie urządzenia elektrofizjologicznego, takiego jak wszczepialny kardiowerter-defibrylator lub rozrusznik serca, planowane w czasie 14 dni przed randomizacją lub po niej;
 - planowane przeszczepienie serca lub wszczepienie mechanicznego urządzenia wspomagającego komorę;
 - choroba zastawek o ciężkim stopniu nasilenia w wywiadzie, która w istotny sposób przyczynia się do HF;
 - przewlekłe epizody częstoskurczu komorowego;

⁵¹ Zdefiniowana jako wiek >45 r.ż., z brakiem miesiączki przez co najmniej 18 mies.

⁵² tj. doustne środki antykoncepcyjne, zastrzyki antykoncepcyjne, plastry antykoncepcyjne, metody podwójnej bariery [np. prezerwatywy, diafragma lub kapturek naszyjkowy z pianką/kremem plemnikobójczym] lub sterylizacja partnera płci męskiej)

Badanie COMMANDER HF [Zanand 2018, Greenberg 2019, Mehra 2019]		
<ul style="list-style-type: none"> ○ HF poporodowa, związana z zakażeniem, związana ze stosowaniem substancji psychoaktywnych, alkoholu, chorobą naciekową; ○ wstrząs kardiogeny w momencie randomizacji; ○ szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) <20 ml/min podczas badania przesiewowego lub jeśli przewidywana jest dializa w czasie 6 miesięcy od badania przesiewowego; ○ aktywny nowotwór złośliwy lub inny stan, inny niż podstawowa HF, ograniczający oczekiwaną długość życia do mniej niż 6 miesięcy; ○ ostre zapalenie wsierdza; ○ leczenie hemofiltracją lub dializą; ○ poważna choroba wątroby, np. ostre zapalenie wątroby, marskość wątroby; ○ niedokrwistość (tzn. hemoglobina <8 g/dl) w badaniu przesiewowym; ○ choroba wrzodowa żołądka o ciężkim nasileniu w wywiadzie; ○ małopłytkowość o ciężkim nasileniu w wywiadzie (płytki krwi <50 000 g/dl); ○ znany kliniczny wywiad w kierunku HIV; <ul style="list-style-type: none"> ● udar w czasie 90 dni przed randomizacją; ● hospitalizacja trwająca >21 dni w czasie zdarzenia wyjściowego; ● znane alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja RYW lub substancji pomocniczych; ● planowane leczenie ambulatoryjne dożylnymi lekami inotropowymi; ● otrzymanie leku lub stosowanie inwazyjnego wyrobu medycznego w ramach badania w czasie 28 dni przed planowaną pierwszą dawką badanego leku lub jest obecnie zapisany do innego eksperymentalnego badania klinicznego; ● ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w czasie udziału w badaniu; ● jakikolwiek stan, w którym wg badacza nie uczestnictwo w badaniu nie byłoby w najlepszym interesie chorego lub występuje ograniczenie lub zakłócenie oceny zgodnie z protokołem; ● bycie pracownikiem ośrodka badawczego, bezpośrednie zaangażowanie w badanie lub inne badania prowadzone przez te ośrodki lub bycie członkiem rodziny pracownika lub badacza; ● niemożliwienie kontaktu telefonicznego. 		
Dane demograficzne ⁵³		
Parametr	Grupa badana (RYW 2,5 mg bid + BSC)	Grupa kontrolna (PLC + BSC)
Liczba chorych	2 507	2 515
Mężczyźni, n (%)	1 956 (78,0)	1 916 (76,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]	66,5 (10,1)	66,3 (10,3)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	27,6 (5,1)	27,8 (5,3)
Wywiad medyczny, n (%)	Nadciśnienie	1 897 (75,7)
	Cukrzyca	1 024 (40,8)
	Przebyty udar	208 (8,3)
	Przebyty zawał mięśnia sercowego	1 911 (76,2)
Cechy kliniczne niewydolności	Stężenie BNP, mediana [pq/ml] [^]	702,0 (403,4; 1 237,0)
		695,5 (380,0; 1 266,3)

⁵³ Przedstawiono dane ogółem; nie przedstawiono danych demograficznych w podziale na podgrupy w zależności od obecności udaru/TIA z publikacji Mehra 2019

Badanie COMMANDER HF [Zanand 2018, Greenberg 2019, Mehra 2019]			
serca, mediana (IQR)	Stężenie NT-proBNP [pg/ml]^	2 840,0 (1 537,0; 6 394,0)	2 900,0 (1 520,0; 6 270,5)
	Stężenie D-dimeru [μg/l]	360 (215; 680)	360 (215; 650)
	Fracja wyrzutowa [%]	35 (28; 38)	34 (27; 38)
Klasyfikacja Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), n (%)	I	80 (3,2)	69 (2,7)
	II	1 122 (44,8)	1 096 (43,6)
	III	1 208 (48,2)	1 254 (49,9)
	IV	96 (3,8)	96 (3,8)
eGFR, n (%)	<30 ml/min/1,73 m ²	81 (3,2)	82 (3,3)
	30 do <60 ml/min/1,73 m ²	884 (35,3)	898 (35,7)
	60 do <90 ml/min/1,73 m ²	1 101 (43,9)	1 137 (45,2)
	≥90 ml/min/1,73 m ²	441 (17,6)	398 (15,8)
Rasa, n (%)^^	Biała	2 063 (82,3)	2 065 (82,1)
	Czarna	29 (1,2)	36 (1,4)
	Azjatycka	362 (14,4)	365 (14,5)
	Inna	53 (2,1)	49 (1,9)
Region geograficzny, n (%)	Północna Ameryka	74 (3,0)	75 (3,0)
	Ameryka Łacińska	229 (9,1)	229 (9,1)
	Zachodnia Europa lub Południowa Afryka	227 (9,1)	231 (9,2)
	Wschodnia Europa	1 610 (64,2)	1 614 (64,2)
	Azja-Pacyfik	367 (14,6)	366 (14,6)
Stosowane terapie, n (%)	Diuretyk	2 495 (99,5)	2 504 (99,6)
	Inhibitor ACE lub ARB [#]	2 346 (93,6)	2 314 (92,0)
	Azotan	528 (21,1)	480 (19,1)
	Hydralazyna	24 (1,0)	31 (1,2)
	Beta bloker	2 300 (91,7)	2 342 (93,1)
	Receptor mineralokortykoidowy	1 918 (76,5)	1 922 (76,4)
	Digoksyna	223 (8,9)	210 (8,3)
	ASA	2 329 (92,9)	2 346 (93,3)
	Tienopirydyna [#]	1 043 (41,6)	972 (38,6)

Badanie COMMANDER HF [Zanand 2018, Greenberg 2019, Mehra 2019]				
	ASA vs podwójna terapia przeciw-płytkowa (DAPT)	Tylko ASA	1 422 (56,7)	1 507 (59,9)
		Tylko tienopirydyna	136 (5,4)	133 (5,3)
		DAPT	907 (36,2)	839 (33,4)
		Brak	42 (1,7)	36 (1,4)
Urządzenie kardiologiczne	Ogółem, n (%)		345 (13,8)	316 (12,6)
	Terapia resynchronizująca serca, n (%) / N ^{##}		55 (15,9) / 345	39 (12,3) / 316
	Wszczepialny kardiowerter-defibrylator, n (%) / N ^{##}		234 (67,8) / 345	204 (64,6) / 316
	Rozrusznik serca, n (%) / N ^{##}		110 (31,9) / 345	112 (35,4) / 316
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: RYW 2,5 mg bid, przyjmowany doustnie;</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC bid;</p> <p>Chorzy, którzy tymczasowo przerwali badanie, mogli je wznowić w dowolnym momencie, pod warunkiem, że w dalszym ciągu spełniali wszystkie kryteria włączenia i nie obserwowano u nich żadnego kryterium wykluczenia.</p> <p>Leczenie wspomagające: <u>wszyscy chorzy otrzymywali standardową opiekę związaną z niewydolnością serca i chorobą wieńcową, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego.</u></p> <p>Standardowe leczenie obejmuje stosowanie: leków moczopędnych, inhibitorów RAS/leków rozszerzających naczynia (tj. inhibitory ACE, ARB lub hydralazyna/azotany), beta blokerów, antagonistów aldosteronu, jeśli jest to wskazane, <u>oraz ASA w maksymalnej dawce 100 mg (lub innego leku przeciw-płytkowego).</u> Jeśli jest to wskazane, dozwolona jest podwójna terapia przeciw-płytkowa.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe złożone ze: <ul style="list-style-type: none"> ○ zgonu z dowolnej przyczyny, udaru lub zawału mięśnia sercowego (MI) – pierwszorzędowy punkt końcowy; ○ zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (CV) lub ponownej hospitalizacji związanej z zaostrzającą się HF – drugorzędowy punkt końcowy; ○ zgonu z dowolnej przyczyny lub ponownej hospitalizacji związanej z zaostrzającą się HF – eksploracyjny punkt końcowy; • pojedynczych komponentów złożonych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami CV, tj.: udar, MI, objawowa zakrzepica żył głębokich (DVT), objawowa choroba zakrzepowo-zatorowa płuc; • punktów końcowych związanych ze zgonem, tj.: zgon z dowolnej przyczyny, zgon z przyczyn CV; • ponownej hospitalizacji związanej z zaostrzeniem HF lub związanej ze zdarzeniem CV innym niż zaostrzenie HF; • zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i neurologiczne; • zdarzenia związane z krwawieniami; • ogólna ocena bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezgodne z <i>Zasadami ekstrakcji danych</i> (rozdział 3.7); • z publikacji <i>Greenberg 2019</i>: dane z tabeli 4 w której zamieszczono porównanie wyników z badania <i>COMMANDER HF</i> i <i>ATLAS ACS 2-TIMI 51</i>; • z suplementu do publikacji <i>Greenberg 2019</i>: dane z tabeli dotyczącej konkretnych przyczyn zgonów; 				

Badanie *COMMANDER HF* [Zanand 2018, Greenberg 2019, Mehra 2019]

- dane dotyczące niepewnego udaru i krwotoku podpajęczynówkowego.

^dane dot. stężenia peptydów natriuretycznych uzyskano po wprowadzeniu zmian do protokołu badania. Dane dotyczące BNP uzyskano od 965 chorych, a dane dotyczące NT-proBNP uzyskano od 2 862 chorych

^^rasa była zgłaszana przez chorego

#różnica między grupami jest istotna statystycznie ($p < 0,05$)

##wynik raportowany jako n (%) chorych, którzy stosowali jakiegokolwiek urządzenie kardiologiczne

12.15.4. Rejestr XATOA

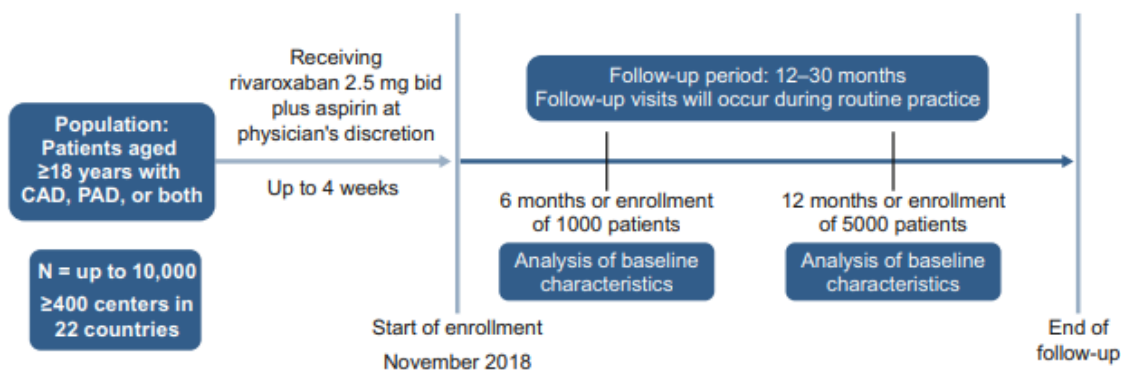
Rejestr XATOA [Fox 2020, Fox 2022, Anand 2024, Breitenstein 2024, Gouda 2025]

METODYKA

Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, międzynarodowe, wielośrodkowe

Identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT03746275;

Na rycinie poniżej przedstawiono schemat badania.



Źródło: Fox 2020

Przydział chorych do grupy: do badania włączano dorosłych (≥ 18 r.ż.) chorych na CAD, PAD lub oba. Do rejestru włączono chorych rozpoczynających stosowanie leczenia z użyciem podwójnej inhibicji szlaku (DPI) w czasie 4 tygodni przed włączeniem. Chorzy otrzymywali leczenie na podstawie decyzji związanej z praktyką kliniczną. W publikacji Gouda 2025 przedstawiono dane w podgrupach chorych wyodrębnionych ze względu na obecność HF⁵⁴.

Skala NICE: 7/8 (nie przedstawiono wyników w podziale na podgrupy);

Opis utraty chorych z badania⁵⁵: z badania utracono łącznie 276 (4,8%) z 5 808 chorych, w tym:

- 193 (3,3%) chorych nie zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa, w tym 130 (2,2%) z powodu przypuszczalnego złamania zasad dobrej praktyki klinicznej, 63 (1,1%) z powodu nieotrzymania ≥ 1 dawki rywaroksabanu (RYW) i 2 ($<0,1\%$) z powodu problemów ze zidentyfikowaniem udzielenia świadomej zgody na udział w badaniu po włączeniu do badania;
- 83 (1,4%) chorych nie zostało włączonych do analizy pełnej populacji (FAS), w tym 51 (0,9%) z powodu naruszenia kryteriów włączenia/wykluczenia, 32 (0,6%) z powodu klirensu kreatyniny <30 ml/min w czasie 30 dni od rozpoczęcia stosowania RYW i 5 (0,1%) z powodu nieotrzymania ≥ 1 dawki ASA (ASA);

Klasyfikacja AOTMiT: n/o (badanie jednoramienne obserwacyjne);

⁵⁴ 4 022 (72,7%) chorych miało udokumentowany status HF i zostało uwzględnionych w kohorcie FAS

⁵⁵ Chorzy mogli zostać wykluczeni z więcej niż jednego powodu

Rejestr XATOA [Fox 2020, Fox 2022, Anand 2024, Breitenstein 2024, Gouda 2025]

Wyniki dla populacji ITT: analiza FAS obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę terapii DPI (aspiryna i rywaroksaban), a kohorta do analizy bezpieczeństwa została zdefiniowana jako chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę rywaroksabanu (ale nie aspiryny)^{56,57};

Sponsor: Bayer AG;

Liczba ośrodków: b/d (18 krajów);

Okres obserwacji: średnia (SD): 15 (6) mies.; minimalny okres obserwacji wynosił 12 mies.⁵⁸;

Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: kliniczne punkty końcowe oceniano na podstawie odsetków częstości, zapadalności skumulowanej i współczynników zapadalności z 95% przedziałami ufności (wzór Cloppera-Pearsona). Wszystkie analizy statystyczne miały charakter opisowy i eksploracyjny. W celach informacyjnych przedstawiono w publikacji wyniki badania COMPASS.

Szczegółowe informacje przedstawiono w Rozdziale 12.2.

POPULACJA

Kryteria włączenia⁵⁹:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- przewlekła CAD, PAD lub oba schorzenia;
- stosowanie terapii DPI z zastosowaniem RYW 2,5 mg dwa razy /dobę +ASA w czasie 4 tygodni od włączenia do badania między listopadem 2018 r. a majem 2020 roku.

Kryteria wykluczenia:

- przeciwwskazania do stosowania DPI zgodnie z lokalnie zatwierdzonymi wskazaniami;
- stosowanie przewlekłej terapii przeciwzakrzepowej;
- uczestnictwo w badaniu interwencyjnym;
- aktywne klinicznie istotne krwawienie;
- istotne czynniki ryzyka poważnego krwawienia;
- trwające leczenie podwójną terapią przeciwplatek z powodu niedawnego ostrego zespołu wieńcowego, udaru mózgu lub przemijającego ataku niedokrwienego.

Dane demograficzne*

Parametr	Grupa badana (RYW 2,5 bid + ASA)
Liczba chorych	5 532
Wiek, średnia (SD) [lata]	68,0 (9,6)
Mężczyźni, n (%)	4 119 (74,5)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	28,2 (4,9)
Używanie tytoniu, n (%)**	1 343 (24,3)
CAD, n (%)	4 022 (72,7)

⁵⁶ Wyniki dotyczące bezpieczeństwa i korzyści klinicznej netto określono wyłącznie w odniesieniu do chorych w kohorcie objętej analizą bezpieczeństwa – chorzy którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę rywaroksabanu.

⁵⁷ Wskazania do włączenia do analizy bezpieczeństwa (ale nie do FAS), obejmowały naruszenie kryteriów włączenia lub wykluczenia, nieotrzymanie dawki aspiryny i zmniejszenie klirensu kreatyniny do 30 ml/min w ciągu 30 dni od rozpoczęcia terapii rywaroksabanem

⁵⁸ 79,1% (n = 4 374) chorych obserwowano przez ponad 12 mies.

⁵⁹ Do badania włączano chorych z krajów, w których DPI jest stosowana w praktyce klinicznej oraz zatwierdzona przez organy regulacyjne

Rejestr XATOA [Fox 2020, Fox 2022, Anand 2024, Breitenstein 2024, Gouda 2025]		
PAD, n (%)		3 258 (58,9)
CAD i PAD, n (%)		1 748 (31,6)
Choroba naczyniowa w wywiadzie rodzinnym, n (%)	Tak	1 636 (29,6)
	Nie	3 805 (68,8)
	Brak danych	91 (1,6)
Kreatynina w surowicy	Dostępne na początku badania, n (%)	1 516 (27,4)
	Wartość, średnia (SD) [mL/min/1,73 m ²]	1,03 (0,43)
eGFR	Dostępne na początku badania, n (%)	1 516 (27,4)
	Wartość, średnia (SD) [mL/min/1,73 m ²]	73,31 (20,01)
Choroby towarzyszące	Zawał mięśnia sercowego, n (%)	2 015 (36,4)
	Niewydolność serca, n (%)	921 (16,6)
	Udar, n (%)	319 (5,8)
	Chromanie przestankowe, n (%)	1 916 (34,6)
	Cukrzyca, n (%)	2 130 (38,5)
	Nadciśnienie, n (%)	4 454 (80,5)
	eGFR >60 ml/min/1,73 m ² , n (%) / N [^]	407 (26,8) / 1 516
Wcześniejsze interwencje i rewaskularyzacje, n (%)	PCI	2 295 (41,5)
	CABG	1 048 (18,9)
	Interwencja w tętnicach obwodowych	1 692 (30,6)
	Amputacja kończyny dolnej	129 (2,3)
	Interwencja w obrębie tętnicy szyjnej	277 (5,0)
	Interwencja naczyniowo-mózgowa	32 (0,6)
	Inne	199 (3,6)
	Podwójna terapia przeciwplatekowa	794 (14,4)
	Leczenie przeciwcukrzycowe	1 615 (29,2)
Leki hipolipemizujące	4 538 (82,0)	

Rejestr XATOA [Fox 2020, Fox 2022, Anand 2024, Breitenstein 2024, Gouda 2025]		
	Beta blokery	3 286 (59,4)
	Inhibitory ACE lub ARB	3 868 (69,9)
	Inhibitory ARN	63 (1,1)
	Antagoniści receptora mineralokortykoidów	415 (7,5)
	Diuretyki	1 372 (24,8)
	PPI	1 437 (26,0)
Rasa, n (%)#	Biała	4 773 (86,3)
	Czarna	13 (0,2)
	Azjatycka	335 (6,1)
	Inna	119 (2,2)
Region geograficzny, n (%)	Ameryka Północna/ Kanada	853 (15,4)
	Ameryka Łacińska/ Ameryka Południowa	311 (5,6)
	Bliski Wschód, Europa Zachodnia, Australia lub Republika Południowej Afryki	3 358 (60,7)
	Europa Wschodnia	866 (15,7)
	Azja-Pacyfik	144 (2,6)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: RYW przyjmowany doustnie w dawce 2,5 mg bid (5 523 [99,8%] chorych) lub RYW 2,5 mg raz dziennie (9 [0,2%] chorych) w skojarzeniu z ASA (DPI);</p> <p>Interwencja kontrolna: n/d;</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy mogli stosować podwójną terapię przeciwplatekową (stosowało ją 9,3% chorych).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe związane z układem CV, w tym MACE (składowe MACE: zgon z przyczyn CV, MI i udar), zawał mięśnia sercowego (MI), udar, przejściowy atak niedokrwienny, zatorowość płucna (PE), zakrzepica żył głębokich (DVT); • punkty końcowe związane z kończynami, w tym MALE (składowe MALE: ostre niedokrwienie kończyn [ALI], amputacja), niedokrwienie kończyn o ciężkim stopniu nasilenia, przewlekłe niedokrwienie kończyn, amputacja powyżej przedstopia z przyczyny naczyniowej, ALI; • zgony; • zdarzenia związane z krwawieniem; • ogólna ocena bezpieczeństwa; • korzyść kliniczna netto. 		

Rejestr XATOA [Fox 2020, Fox 2022, Anand 2024, Breitenstein 2024, Gouda 2025]

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- niezgodne z *Zasadami ekstrakcji danych* (rozdział 3.7);
- wyniki dla dodatkowych podgrup, nie określanych jako podgrupy dużego ryzyka z publikacji *Anand 2024* (tabela 3 w materiałach dodatkowych do publikacji).

*przedstawiono wyłącznie dane z publikacji *Fox 2022* dla ogólnej populacji; nie przedstawiono danych demograficznych przedstawionych w publikacji *Anand 2024*

**aktualnie, zgodnie z danymi dostępnymi w rejestrze XATOA

^w oparciu o wartości laboratoryjne zbierane przed włączeniem do rejestru XATOA, zaprezentowano jako liczbę (%) chorych spośród chorych, dla których dostępne były wartości eGFR na początku badania

#rasa była zgłaszana przez chorego

12.16. Skale oceny jakości badań

Tabela 55.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 56.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

Tabela 57.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 58.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 59
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń *Cochrane Collaboration* – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie						
		1	2	3	4	5	6	7
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)								

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Ocena RoB						
		Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?							
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?							
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?							
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?							
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?							
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Ocena jakości dowodów						
		Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
	zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?							
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?							
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?							
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?							
2.6	<i>Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d</i> Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie	Badanie
		1	2	3	4	5	6	7
	stosowania się do interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. risk of bias due to missing outcome data)								
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?							
3.2	<i>Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?							
3.3	<i>Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN</i> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?							
3.4	<i>Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. risk of bias in measurement of the outcome)								
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?							
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?							
4.3	<i>Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Ocena RoB						
		Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)								
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezasklepionych danych końcowych?							
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?							
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?							
Ocena RoB								
Ogólna ocena RoB								

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;

-
- niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
 - nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).
-

Tabela 60.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu *pretest/posttest* – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu *posttest* – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

12.18. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 63.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3. (3.6.2)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1., 12.13, 12.14
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4-6 oraz 12.3-12.6
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.2
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 3.4, 12.10, 12.11
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.6. i 15.2
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 12.15
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 12.15.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 12.15
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 12.15.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 12.15.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 12.15.
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 12.15.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 12.15.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 4-6 oraz 12.3-12.6.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 7, 8

13. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	30
Tabela 2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	43
Tabela 3. Dodatkowe zasady ekstrakcji danych z badań klinicznych włączonych do analizy	52
Tabela 4. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań <i>COMPASS</i>, <i>VOYAGER PAD</i>, <i>COMMANDER HF</i> wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)</i>	54
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	56
Tabela 6. Punkty końcowe złożone w ogólnej populacji – randomizowana część badania <i>COMPASS</i>	63
Tabela 7. Punkty końcowe związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w ogólnej populacji – randomizowana część badania <i>COMPASS</i>	67
Tabela 8. Zgony w ogólnej populacji – randomizowana część badania <i>COMPASS</i>	70
Tabela 9. Punkty końcowe związane z hospitalizacją w ogólnej populacji – randomizowana część badania <i>COMPASS</i>	74
Tabela 10 Punkty końcowe związane z zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zgonami i hospitalizacją wśród chorych z CAD – randomizowana część badania <i>COMPASS</i>	76
Tabela 11. Punkty końcowe związane z zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zgonami i zdarzeniami dotyczącymi kończyn wśród chorych z PAD – randomizowana część badania <i>COMPASS</i>	82

Tabela 12. Punkty końcowe związane z zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i zgonami wśród chorych wątłych i pozostałych chorych – randomizowana część badania <i>COMPASS</i>	92
Tabela 13. Punkty końcowe związane z zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zdarzeniami dot. kończyn i zgonami wśród chorych podzielonych wg kategorii ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych – randomizowana część badania <i>COMPASS</i>.....	98
Tabela 14. Punkty końcowe związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, zgonami i hospitalizacją – otwarte przedłużenie badania <i>COMPASS</i>	108
Tabela 15. Wyniki związane z pierwszorzędowym punktem końcowym złożonym z zgonu z przyczyn CV, udaru i MI w badaniu <i>COMPASS</i> oraz jego przedłużeniu dla podgrup chorych podzielonych wg leczenia stosowanego w randomizowanej części badania	110
Tabela 16. Prawdopodobieństwo występowania pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w ramach oceny skuteczności w badaniu <i>VOYAGER PAD</i> – analiza ogółem oraz w podgrupach chorych.....	117
Tabela 17. Częstość występowania pierwszego i kolejnych zdarzeń naczyniowych oraz zgonów pozanaczyniowych ^{^*}	128
Tabela 18. Punkty końcowe złożone oraz zdarzenia zakrzepowo zatorowe w badaniu <i>COMMANDER HF</i>	142
Tabela 19. Punkty końcowe związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w badaniu <i>COMMANDER HF</i>	148
Tabela 20. Punkty końcowe związane ze zgonami i hospitalizacją w badaniu <i>COMMANDER HF</i>	151
Tabela 21. Zdarzenia niedokrwienne oraz zgony u chorych stosujących RYW 2,5 mg bid + ASA w populacji ogółem i w podgrupach wyodrębnionych w zależności od obecności czynników ryzyka – rejestr <i>XATO</i> A	156

Tabela 22. Wyniki związane z pierwszymi i kolejnymi poważnymi lub niewielkimi krwawieniami – randomizowana część badania COMPASS.....	166
Tabela 23. Wyniki związane z poważnymi lub innymi krwawieniami wśród chorych z CAD – randomizowana część badania COMPASS.....	174
Tabela 24. Wyniki związane z poważnymi lub innymi krwawieniami wśród chorych na PAD – randomizowana część badania COMPASS.....	178
Tabela 25. Wyniki związane z poważnymi lub innymi krwawieniami wśród chorych wątych i pozostałych chorych – randomizowana część badania COMPASS.....	183
Tabela 26. Punkty końcowe związane z krwawieniami wśród chorych podzielonych wg kategorii ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych – randomizowana część badania COMPASS.....	186
Tabela 27. Terapie stosowane po pierwszym wystąpieniu poważnego krwawienia wśród chorych w randomizowanej części badania COMPASS.....	191
Tab6ela 28. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu COMPASS.....	193
Tabela 29. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń związanych z badanym lekiem) w badaniu COMPASS*.....	196
Tabela 30. Wyniki związane z poważnymi lub niewielkimi krwawieniami – długoterminowe przedłużenie badania COMPASS.....	199
Tabela 31. Wyniki dotyczące występowania poważnych krwawień dla podgrup chorych podzielonych wg leczenia stosowanego w randomizowanej części badania w badaniu COMPASS oraz jego przedłużeniu.....	200
Tabela 32. Wyniki związane z poważnymi lub niewielkimi krwawieniami w badaniu VOYAGER PAD.....	205
Tabela 33. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych u >2% chorych i powstałych w trakcie leczenia.....	209

Tabela 34	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu <i>VOYAGER PAD*</i>	211
Tabela 35	Zdarzenia związane z krwawieniami w badaniu <i>COMMANDER HF*</i>	215
Tabela 36	Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu <i>COMMANDER HF</i>	218
Tabela 37.	Zdarzenia związane z krwawieniami raportowane w rejestrze <i>XATOA</i>	223
Tabela 38.	Zdarzenia niepożądane raportowane w rejestrze <i>XATOA</i>	226
Tabela 39.	Korzyść kliniczna netto w badaniu <i>COMPASS</i>	231
Tabela 40.	Punkty końcowe związane z korzyścią kliniczną netto wśród chorych podzielonych wg kategorii ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych – randomizowana część badania <i>COMPASS</i>	236
Tabela 41.	Wyniki dotyczące korzyści klinicznej netto w badaniu <i>XATOA</i>	248
Tabela 42.	Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych rywaroksabanem (u dorosłych chorych w badaniach fazy III lub po wprowadzeniu leku do obrotu* i w dwóch badaniach fazy II i jednym fazy III z udziałem dzieci i młodzieży)	259
Tabela 43.	Ocena bezpieczeństwa rywaroksabanu na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC	264
Tabela 44.	Podsumowanie wyników z badań klinicznych włączonych do analizy	272
Tabela 45.	Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy	293
Tabela 46.	Założenia <i>Planu analizy statystycznej</i> w badaniach włączonych do analizy	324
Tabela 47.	Zmiana wyniku indeksu EQ5D względem wartości początkowej w badaniu <i>COMPASS</i>	375
Tabela 48.	Średnie wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ5D przyjęte dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu	376

Tabela 49	Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne dla rywaroksabanu w populacji docelowej.....	423
Tabela 50.	Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	425
Tabela 51.	Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	427
Tabela 52.	Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań COMPASS, VOYAGER PAD, COMMANDER HF wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	429
Tabela 53.	Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	435
Tabela 54.	Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	443
Tabela 55.	Kryteria Cook.....	479
Tabela 56.	Skala AMSTAR 2.....	479
Tabela 57.	Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	481
Tabela 58.	Ocena jakości danych wg skali NICE.....	481
Tabela 59	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń <i>Cochrane Collaboration</i> – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0).....	481
•	nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych). Tabela 60. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	486
Tabela 61.	Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	488
Tabela 62.	Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	488
Tabela 63.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	489

Tabela 64. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego514

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	35
Rysunek 2. Skumulowana częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego* dot. skuteczności wśród chorych otrzymujących RYW 2,5 mg bid +ASA lub ASA.....	65
Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn CV, udaru i MI wśród chorych otrzymujących RYW 2,5 mg bid + ASA lub PLC + ASA w badaniu COMPASS*	65
Rysunek 4. Skumulowana częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego* wśród chorych z CAD w badaniu COMPASS	80
Rysunek 5. Skumulowana częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego dot. skuteczności* wśród chorych z PAD kończyn dolnych lub chorobę tętnicy szyjnej w badaniu COMPASS.....	89
Rysunek 6. Skumulowana częstość występowania pojedynczych składowych MALE* wśród chorych z PAD kończyn dolnych lub chorobę tętnicy szyjnej w badaniu COMPASS	90
Rysunek 7. Ryzyko wystąpienia zdarzeń naczyniowych wśród chorych z cechą wysokiego ryzyka zgodnie z REACH (A) oraz bez tej cechy (B), przyjmujących RYW + ASA lub PLC + ASA po 30 mies. – randomizowana część badania COMPASS*	104
Rysunek 8. Ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych wśród chorych z cechą wysokiego ryzyka zgodnie z CART (A) oraz bez tej cechy (B), przyjmujących RYW + ASA lub PLC + ASA po 30 mies. – randomizowana część badania COMPASS*	105
Rysunek 9. Skumulowana częstość występowania MACE wg grup ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych ocenianego zgodnie z CHADS-	

P ₂ A ₂ RC* wśród chorych na przewlekły zespół wieńcowy – randomizowana część badania COMPASS.....	105
Rysunek 10. Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego w zależności od liczby czynników ryzyka i grupy leczenia*	107
Rysunek 11. Skumulowana częstość występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w badaniu VOYAGER PAD*	126
Rysunek 12. Częstość występowania drugiego zdarzenia naczyniowego według rodzaju pierwszego zdarzenia naczyniowego nieprowadzącego do zgonu*	134
Rysunek 13. Wpływ rywaroksabanu na tętnicze i żyłne zdarzenia zakrzepowe*	136
Rysunek 14. Pierwsze i wszystkie zdarzenia zakrzepowe tętnic i żył na 100 pacjento-lat*	137
Rysunek 15 Analiza Kaplana-Meiera dla pierwszorzędnego punktu końcowego dot. skuteczności*	144
Rysunek 16 Analiza Kaplana-Meiera dla punktu końcowego dot. skuteczności dla pkt złożonego ze zgonu z przyczyn CV oraz ponownej hospitalizacji związanej z zaostrzającą się HF	145
Rysunek 17 Czas do pierwszego wystąpienia zdarzenia zakrzepowo-zatorowego.....	146
Rysunek 18 Czas do pierwszego wystąpienia udaru lub przemijającego ataku niedokrwiennego*	147
Rysunek 19. Wskaźniki częstości i 95% CI dla zdarzeń naczyniowych (MALE lub MACE) pojawiających się w czasie leczenia w podgrupach wyodrębnionych wg obecności czynników dużego ryzyka	163
Rysunek 20. Krzywe Kaplana-Meiera dla poważnego krwawienia wśród chorych otrzymujących RYW 2,5 mg bid + ASA lub PLC + ASA w badaniu COMPASS*	173

Rysunek 21. Skumulowana częstość występowania poważnego krwawienia* wśród chorych z CAD otrzymujących RYW + ASA lub PLC + ASA w badaniu COMPASS	176
Rysunek 22. Ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia wśród chorych z cechą wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami CART (C) oraz bez tej cechy (D), przyjmujących RYW + ASA lub PLC + ASA po 30 mies. – randomizowana część badania COMPASS*	190
Rysunek 23. Wskaźniki częstości i 95% CI dla poważnych krwawień pojawiających się w czasie leczenia w podgrupach wg obecności czynników dużego ryzyka	225
Rysunek 24. Skumulowana częstość występowania korzyści klinicznej netto – randomizowana część badania COMPASS	233
Rysunek 25. Częstość występowania poszczególnych składowych punktu końcowego dot. korzyści klinicznej netto – randomizowana część badania COMPASS	233
Rysunek 26. Zdarzenia związane z korzyścią kliniczną netto którym udało się zapobiec/które zostały spowodowane w przeliczeniu na 1 000 chorych leczonych RYW + ASA vs PLC + ASA – randomizowana część badania COMPASS	234
Rysunek 27. Bezwzględna różnica ryzyka dot. korzyści klinicznej netto przedstawiona dla grup ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych ocenianych zgodnie z CHADS-P ₂ A ₂ RC* i rodzaju stosowanego leczenia (RYW + ASA lub PLC + ASA) wśród chorych na przewlekły zespół wieńcowy – randomizowana część badania COMPASS	241
Rysunek 28. Korzyść kliniczna netto uzyskana w przeliczeniu na 1 000 chorych leczonych RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA w podzbiorach chorych z dużym ryzykiem* po 12, 24 i 30 miesiącach	242
Rysunek 29. Porównanie liczby zdarzeń niedokrwiennych którym można zapobiec i krwawień spowodowanych przez rywaroksaban (u chorych w wieku ≥75 r.ż.)*	243

Rysunek 30. Wykres typu <i>forest-plot</i> pokazujący nadmierną liczbę chorych ze zdarzeniem* dla wszystkich chorych (A) i podgrup (B-D).....	245
Rysunek 31. Skumulowana częstość punktu końcowego dot. korzyści klinicznej netto oraz jego składowych w badaniu XATOA	249
Rysunek 32. Analiza w podgrupach dla pierwszorzędownego punktu końcowego – randomizowana część badania COMPASS*.....	339
Rysunek 33. Analiza w podgrupach dla chorych z PAD kończyn dolnych lub chorobę tętnicy szyjnej dla punktu końcowego złożonego poważnych zdarzeń CV lub MALE, w tym amputacji – randomizowana część badania COMPASS...	340
Rysunek 34. Analiza w podgrupach dla chorych z CAD dla pierwszorzędownego punktu końcowego – zgon z przyczyn CV, udar lub MI – randomizowana część badania COMPASS.....	341
Rysunek 35. Analiza w podgrupach dla chorych leczonych RYW + ASA lub PLC + ASA dla zgonów – randomizowana część badania COMPASS	342
Rysunek 36. Analiza w wybranych podgrupach dla chorych leczonych RYW + ASA lub PLC + ASA dot. względnego ryzyka udaru – randomizowana część badania COMPASS	343
Rysunek 37. Dystrybucja odsetków chorych z pierwszym zdarzeniem MACE wg wyniku zgodnie ze skalami CHA ₂ DS ₂ -VASc (A) i CHADS ₂ (B) z podziałem na stosowane leczenie RYW + ASA lub PLC + ASA – randomizowana część badania COMPASS.....	344
Rysunek 38. Porównanie wpływu RYW + ASA oraz PLC + ASA na ryzyko wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, udar lub MI) według kategorii czynników ryzyka – randomizowana część badania COMPASS*	345
Rysunek 39. Częstość występowania oraz bezwzględna różnica ryzyka MACE/ALI lub całkowitej amputacji w wybranych podgrupach chorych związanych z wysokim ryzykiem, stosujących RYW + ASA lub PLC + ASA	346

-
- Rysunek 40. Krzywe Kaplana-Meiera dot. skumulowanego ryzyka dla punktów końcowych: śmiertelność, śmiertelność z przyczyn CV oraz śmiertelność z przyczyn innych niż CV – randomizowana część badania *COMPASS*.....347
- Rysunek 41. Współczynniki ryzyka i 95% przedziały ufności dla wpływu RYW + ASA vs PLC + ASA na (A) śmiertelność z przyczyn CV i (B) śmiertelność z dowolnej przyczyny w zależności od czasu trwania obserwacji – randomizowana część badania *COMPASS*.....348
- Rysunek 42. Zdarzenia raportowane przez badacza i zdarzenia orzeczone centralnie dot. pierwszorzędowego punktu końcowego związanego ze skutecznością, złożonego ze zgonu z przyczyn CV, udaru i MI.....349
- Rysunek 43. Skumulowana częstość wystąpienia MACE[^], MALE^{^^} lub poważnej amputacji w badaniu *COMPASS*350
- Rysunek 44. Analiza liczby pierwszych zdarzeń wg typu udaru (niedokrwienego lub niepewnego oraz krwotocznego) oraz redukcji względnego ryzyka dot. udarów w grupach stosujących RYW 2,5 mg bid + ASA, sam RYW oraz ASA w monoterapii – randomizowana część badania *COMPASS*.....351
- Rysunek 45. Skumulowane wskaźniki częstości występowania udaru niedokrwienego lub niepewnego (A) oraz krwotocznego (B) przedstawione dla grup RYW + ASA oraz PLC + ASA – randomizowana część badania *COMPASS*351
- Rysunek 46 Skumulowana częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych dla grup leczonych RYW + ASA w porównaniu z samą ASA, stratyfikowana według wyników w skali CHA₂DS₂-VASc: (A) 1–2 punkty; (B) 3 punkty; (C) 4 punkty; (D): 5 punktów; (E): 6–9 punktów*352
- Rysunek 47 Skumulowana częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych dla chorych leczonych RYW + ASA w porównaniu z samą ASA, stratyfikowana według wyników CHADS₂: (A) 0 punktów; (B) 1 punkt; (C) 2 punkty; (D) 3–6 punktów*353
-

Rysunek 48	Skumulowana częstość występowania MACE lub MALE, w tym poważnej amputacji wśród chorych z PAD (w tym chorobę tętnicy szyjnej) stosujących RYW 2,5 mg bid + ASA bądź PLC + ASA.....	354
Rysunek 49	Krzywe oszacowań Kaplana-Meiera dla ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego do daty globalnego zakończenia badania w populacji chorych wyłącznie z CAD (bez współistniejącego PAD)*	355
Rysunek 50	Krzywe oszacowań Kaplana-Meiera dla ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego do daty globalnego zakończenia badania w populacji chorych wyłącznie na PAD (bez współistniejącego CAD)*	356
Rysunek 51	Krzywe oszacowań Kaplana-Meiera dla ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego do daty globalnego zakończenia badania w populacji chorych wyłącznie na współistniejące CAD i PAD*	357
Rysunek 52.	Analiza w podgrupach dla poważnych krwawień – randomizowana część badania COMPASS.....	358
Rysunek 53.	Analiza w podgrupach dla chorych z CAD dla poważnego krwawienia – randomizowana część badania COMPASS.....	359
Rysunek 54.	Częstość występowania oraz bezwzględna różnica ryzyka poważnego krwawienia o ciężkim stopniu nasilenia w wybranych podgrupach chorych związanych z wysokim ryzykiem, stosujących RYW + ASA lub PLC + ASA	360
Rysunek 55.	Porównanie korzyści klinicznej netto* dla pierwszych i kolejnych zdarzeń dla chorych przyjmujący RYW + ASA i PLC + ASA – randomizowana część badania COMPASS.....	361
Rysunek 56.	Analiza w podgrupach dla chorych z CAD dla korzyści klinicznej netto – randomizowana część badania COMPASS.....	362

Rysunek 57. Skumulowana częstość występowania korzyści klinicznej netto w wybranych podgrupach związanych z podwyższonym ryzykiem* – randomizowana część badania COMPASS.....	363
Rysunek 58. Wskaźniki częstości występowania korzyści klinicznej netto w wybranych podgrupach związanych z wysokim ryzykiem – randomizowana część badania COMPASS.....	364
Rysunek 59. Wskaźniki częstości występowania korzyści klinicznej netto oraz składowych tego punktu końcowego w wybranych podgrupach wysokiego ryzyka – randomizowana część badania COMPASS.....	364
Rysunek 60. Korzyść kliniczna netto, obejmująca MACE i krwawienia zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ISTH po 30 mies. stosowania leczenia RYW + ASA lub ASA + PLC w wybranych podgrupach związanych z wysokim ryzykiem*	366
Rysunek 61. Analiza pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych związanych z MALE w podgrupach chorych na PAD w porównaniu do wyników dla wszystkich chorych w badaniu COMPASS*	367
Rysunek 62. Analiza punktu odniesienia dla częstości występowania poważnego krwawienia, poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego, niewielkiego krwawienia, pierwszorzędnego punktu końcowego* oraz śmiertelności.....	368
Rysunek 63. Analiza punktu odniesienia dla częstości występowania dla poważnego krwawienia, poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego, niewielkiego krwawienia, pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu lub zawał serca) oraz śmiertelności.....	369
Rysunek 64. Porównanie wpływu RYW + ASA oraz PLC + ASA na ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia oraz korzyści klinicznej netto według kategorii czynników ryzyka – randomizowana część badania COMPASS*	370

Rysunek 65. Analiza CART wskazująca grupy najwyższego ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych	371
Rysunek 66 Współczynniki zdarzeń i współczynniki ryzyka dla niekorzystnych punktów końcowych dot. niedokrwienia, zdefiniowane według definicji z publikacji <i>Anand 2019</i> oraz <i>Kaplovitch 2021</i> u chorych z grupy niskiego/umiarkowanego ryzyka i wysokiego ryzyka zgodnie z CHADS-P ₂ A ₂ RC, stratyfikowanych według obecności/braku PAD.....	372
Rysunek 67 Efekt leczenia według grupy ryzyka CHADS-P ₂ A ₂ RC i schematu leczenia <i>COMPASS</i> w zależności od grupy wiekowej	373
Rysunek 68 Współczynniki częstości zdarzeń* według grupy leczenia (RYW + ASA vs PLC + ASA), stratyfikowany według (A) wyników CHA ₂ DS ₂ -VASc i (B) wyników CHADS ₂ **	374
Rysunek 69. Analiza w podgrupach dla punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru lub zawału mięśnia sercowego (liczba zdarzeń/ 100 pacjento-lat) – porównanie wyników z długoterminowej vs randomizowanej części badania <i>COMPASS</i>	377
Rysunek 70. Skumulowana częstość występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego*	378
Rysunek 71. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności	379
Rysunek 72. Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności – analiza w podgrupach	380
Rysunek 73. Wpływ RYW na pierwszorzędowy punkt końcowy (i jego części składowe) dotyczący skuteczności u chorych stosujących lub nie kłopidogrel w chwili rozpoczęcia badania.....	381
Rysunek 74. Wpływ RYW na pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności u chorych stosujących lub nie kłopidogrel w chwili rozpoczęcia badania.....	382

Rysunek 75. Wpływ RYW na drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności u chorych stosujących lub nie kłopidogrel w chwili rozpoczęcia badania.....	382
Rysunek 76. Korzyści ze stosowania rywaroksabanu i ASA w ostrym niedokrwieniu kończyn (ALI) w zależności od zastosowania kłopidogrelu*	383
Rysunek 77. Pierwszorzędowy wynik skuteczności w zależności od wieku chorych*	384
Rysunek 78. Pierwszorzędowy wynik skuteczności w zależności od wieku i rodzaju leczenia*	385
Rysunek 79. Wpływ leczenia na całkowitą liczbę zdarzeń naczyniowych według typu zdarzenia.....	387
Rysunek 80. Analiza dla pierwszych i kolejnych zdarzeń naczyniowych w badaniu VOYAGER PAD	388
Rysunek 81. Niezależne czynniki determinujące całkowitą liczbę zdarzeń zakrzepowych*	389
Rysunek 82. Drugie zdarzenia zakrzepowe tętnicze i żyłne według rodzaju pierwszego zdarzenia nieprowadzącego do zgonu w badaniu VOYAGER PAD.	390
Rysunek 83. Rozkład wszystkich (pierwszych i kolejnych) zdarzeń zakrzepowych tętnicznych i żylnych*	391
Rysunek 84 Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa – analiza w podgrupach	392
Rysunek 85. Poważne krwawienie wg ISTH w czasie 365 dni w zależności od narażenia na kłopidogrel*	393
Rysunek 86. Stosunek korzyści i ryzyka w badaniu VOYAGER PAD	394
Rysunek 87 Analiza w podgrupach dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu COMMANDER HF*	396
Rysunek 88 Analiza w dodatkowych podgrupach dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu COMMANDER HF*	397

Rysunek 89. Wskaźniki występowania zdarzeń klinicznych w badaniu XATOA (A)* i w grupie DPI badania COMPASS (B).....	399
Rysunek 90. Wskaźniki częstości zdarzeń MALE, MACE oraz poważnych krwawień (MB) skorygowane o ekspozycję w podgrupach dużego ryzyka*	400
Rysunek 91. Skumulowane wskaźniki częstości występowania zdarzeń klinicznych w badaniu XATOA oraz w ramieniu stosującym DPI w badaniu COMPASS dla punktu końcowego: poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe (MACE).....	401
Rysunek 92. Skumulowane wskaźniki częstości występowania zdarzeń klinicznych w badaniu XATOA oraz w ramieniu stosującym DPI w badaniu COMPASS dla punktu końcowego: zawał mięśnia sercowego (MI)	401
Rysunek 93. Skumulowane wskaźniki częstości występowania zdarzeń klinicznych w badaniu XATOA oraz w ramieniu stosującym DPI w badaniu COMPASS dla punktu końcowego: udar.....	402
Rysunek 94. Skumulowane wskaźniki częstości występowania zdarzeń klinicznych w badaniu XATOA oraz w ramieniu stosującym DPI w badaniu COMPASS dla punktu końcowego: zgon z przyczyn CV.....	402
Rysunek 95. Skumulowane wskaźniki częstości występowania zdarzeń klinicznych w badaniu XATOA dla punktu końcowego: niedokrwienie kończyn ostre/o ciężkim stopniu nasilenia*	403
Rysunek 96. Skumulowane wskaźniki częstości występowania zdarzeń klinicznych w badaniu XATOA oraz w ramieniu stosującym DPI w badaniu COMPASS dla punktu końcowego: ciężkie (poważne) krwawienia	404
Rysunek 97. Analiza CART dot. współzmiennych oddzielających uczestników z większym i mniejszym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych w populacji wszystkich chorych w badaniu XATOA.....	405

Rysunek 98. Analiza CART dot. współzmiennych oddzielających uczestników z większym i mniejszym ryzykiem zdarzeń niedokrwienych w populacji chorych na PAD (\pm CAD) w badaniu XATOA	406
Rysunek 99. Analiza CART dot. współzmiennych oddzielających uczestników z większym i mniejszym ryzykiem w populacji chorych z CAD (\pm PAD) w badaniu XATOA	407
Rysunek 100. Skumulowana częstość występowania punktu końcowego korzyści kliniczna netto w podgrupach chorych z chorobą wielonaczyniową, cukrzycą, HF i niewydolnością nerek w wywiadzie w badaniu XATOA.....	412
Rysunek 101. Całkowite i roczne ryzyko wystąpienia korzyści klinicznej netto wg liczby czynników ryzyka w badaniu XATOA.....	413
Rysunek 102. Punkt końcowy dot. korzyści klinicznej netto analizowany w podgrupach w badaniu XATOA.....	414
Rysunek 103. Roczne ryzyko wystąpienia korzyści klinicznej netto – porównanie wyników z badania XATOA i COMPASS	415
Rysunek 104. Wpływ terapii RYW + ASA w porównaniu do ASA w monoterapii na częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (a), punktu końcowego złożonego obejmującego MI, udar niedokrwieny oraz zgon z przyczyn CV (b) oraz punktu końcowego złożonego obejmującego ostre niedokrwienie kończyn oraz poważną amputację naczyniową (c) w populacji ITT	418
Rysunek 105. Wpływ terapii RYW + ASA w porównaniu do ASA w monoterapii na częstość występowania poważnych krwawień w populacji ITT	419
Rysunek 106. Wpływ terapii RYW + ASA w porównaniu do ASA w monoterapii na częstość występowania MI, udaru niedokrwienego, zgonu z przyczyn CV, ALI lub poważnej amputacji naczyniowej (e) oraz MI, udaru niedokrwienego lub zgonu z przyczyn CV (f) w populacji ITT dla podgrupy chorych na objawową LE-PAD	420

-
- Rysunek 107. Wpływ terapii RYW + ASA w porównaniu do ASA w monoterapii na częstość występowania ALI lub poważnej amputacji naczyniowej w populacji ITT (g) oraz poważnego krwawienia w populacji bezpieczeństwa stosującej leczenie (h) dla podgrupy chorych na objawową LE-PAD421
- Rysunek 108. Zdarzenia którym udało się zapobiec/spowodowane, w tym MACE lub MALE, poważne krwawienia oraz krwawienia śmiertelne i do krytycznego narządu na 1 000 chorych leczonych RYW + ASA w porównaniu do ASA w monoterapii.....422
-

15. Bibliografia

15.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne	
Anand 2018	Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., i in. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2018 Jan 20;391(10117):219-229
Anand 2018a	Anand S.S., Caron F., Eikelboom J.W., i in. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The <i>COMPASS</i> Trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2018 May 22;71(20):2306-2315
Anand 2019	Anand S.S., Eikelboom J.W., Dyal L., i in. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the <i>COMPASS</i> Trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> Volume 73, Issue 25 , 2 July 2019, Pages 3271-3280
Anand 2024	Anand S.S., Aboyans V., Bosch J., i in. Identifying the highest risk vascular patients: Insights from the XATOA registry. <i>Am Heart J</i> . 2024 Mar;269:191-200
Bauersachs 2021	Bauersachs R.M., Szarek M., Brodmann M., i in. Total Ischemic Event Reduction With Rivaroxaban After Peripheral Arterial Revascularization in the <i>VOYAGER PAD</i> Trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2021 Jul 27;78(4):317-326
Berkowitz 2022	Berkowitz S.D., Bauersachs R.M., Szarek M., i in. Prevention of arterial and venous thrombotic events in symptomatic peripheral arterial disease patients after lower extremity revascularization in the <i>VOYAGER PAD</i> trial: Dual anticoagulant/antiplatelet regimen vs antiplatelet therapy alone. <i>J Thromb Haemost</i> . 2022 May;20(5):1193-1205
Bonaca 2020	Bonaca M.P., Bauersachs R.M., Anand S.S., i in. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. <i>N Engl J Med</i> . 2020 May 21;382(21):1994-2004
Branch 2023	Branch K.R.H., Probstfield J.L., Bosch J., i in. Total events and net clinical benefit of rivaroxaban and aspirin in patients with chronic coronary or peripheral artery disease: The <i>COMPASS</i> trial. <i>Am Heart J</i> . 2023 Apr;258:60-68
Breitenstein 2024	Breitenstein A., Gay A., Vogtländer K., i in. The Net Clinical Outcome of Dual-Pathway Inhibition in Clinical Practice: The "Xarelto plus Acetylsalicylic Acid: Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Atherosclerosis" Registry. <i>J Clin Med</i> . 2024 Mar 28;13(7):1956
Canonico 2024	Canonico M., Wang C., Hsia J. i in., Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin in Fragile Patients After Lower Extremity Revascularization, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2024 ;84(9), 801-811
Connolly 2018	Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., i in. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2018 Jan 20;391(10117):205-218
Eikelboom 2017	Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., i in. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. <i>N Engl J Med</i> . 2017 Oct 5;377(14):1319-1330

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Eikelboom 2019	Eikelboom J.W., Bosch J.J., Connolly S.J., i in. Major Bleeding in Patients With Coronary or Peripheral Artery Disease Treated With Rivaroxaban Plus Aspirin. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2019 Sep 24;74(12):1519-1528
Eikelboom 2021	Eikelboom J.W., Bhatt D.L., Fox K.A.A., i in. Mortality Benefit of Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2021 Jul 6;78(1):14-23
Eikelboom 2022	Eikelboom J.W., Bosch J., Connolly S.J., i in. Long-Term Treatment with the Combination of Rivaroxaban and Aspirin in Patients with Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease: Outcomes During the Open Label Extension of the COMPASS trial. <i>Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.</i> 2022 Dec 2;8(8):786-795
Fox 2020	Fox K.A.A., Anand S.S., Aboyans V., i in., Xarelto plus Acetylsalicylic acid: Treatment patterns and Outcomes in patients with Atherosclerosis (XATOA): Rationale and design of a prospective registry study to assess rivaroxaban 2.5 mg twice daily plus aspirin for prevention of atherothrombotic events in coronary artery disease, peripheral artery disease, or both, <i>American Heart Journal</i> 2020; 222:166-173
Fox 2022	Fox K.A.A., Aboyans V., Debus E.S., i in. Patients selected for dual pathway inhibition in clinical practice have similar characteristics and outcomes to those included in the COMPASS randomized trial: The XATOA Registry. <i>Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.</i> 2022 Dec 2;8(8):825-836
Gaba 2022	Gaba P., Bhatt D.L., Dagenais G.R., i in. Comparison of Investigator-Reported vs Centrally Adjudicated Major Adverse Cardiac Events: A Secondary Analysis of the COMPASS Trial. <i>JAMA Netw Open.</i> 2022 Nov 1;5(11):e2243201
Gouda 2025	Gouda P., Ezekowitz J., Gay A., Dual Pathway Inhibition in Patients with Atherosclerosis with or without Heart Failure: Insights from the XATOA Registry, <i>CJC Open</i> Volume – 2025, 1-8
Greenberg 2019	Greenberg B., Neaton J.D., Anker S.D., i in. Association of Rivaroxaban With Thromboembolic Events in Patients With Heart Failure, Coronary Disease, and Sinus Rhythm <i>JAMA Cardiol.</i> 2019 Jun 1;4(6):515-523
Hiatt 2020	Hiatt W.R., Bonaca M.P., Patel M.R., i in. Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Artery Disease Lower Extremity Revascularization: Impact of Concomitant Clopidogrel on Efficacy and Safety. <i>Circulation.</i> 2020 Dec 8;142(23):2219-2230
Kaplovitch 2021	Kaplovitch E., Eikelboom J.W., Dyal L., i in. Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Symptomatic Lower Extremity Peripheral Artery Disease: a Subanalysis of the COMPASS Randomized Clinical Trial <i>JAMA Cardiol.</i> 2021 Jan 1;6(1):21-29
Krantz 2021	Krantz M.J., Debus S.E., Hsia J., i in. Low-dose rivaroxaban plus aspirin in older patients with peripheral artery disease undergoing acute limb revascularization: insights from the VOYAGER PAD trial. <i>Eur Heart J.</i> 2021 Oct 14;42(39):4040-4048
Leong 2025	Leong D., Bosch J., Bhatt D. i in., Impact of Frailty on the Benefits of Dual Pathway Inhibition for the Secondary Prevention of Cardiovascular Events in the COMPASS Randomised Trial, <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 2025, 41, 102-111
Mehra 2019	Mehra M.R., Vaduganathan M., Fu M., i in. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. <i>Eur Heart J.</i> 2019 Nov 21;40(44):3593-3602
Raport NICE TA607	National Institute for Health and Care Excellence, Rivaroxaban for preventing atherothrombotic events in people with coronary or peripheral artery disease [ID1397], 2019

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Sen 2021	Sen J., Tonkin A., Varigos J., i in. Risk stratification of cardiovascular complications using CHA2DS2-VASc and CHADS2 scores in chronic atherosclerotic cardiovascular disease. <i>Int J Cardiol.</i> 2021 Aug 15;337:9-15
Sharma 2019	Sharma M., Hart R.G., Connolly S.J., i in. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. <i>Circulation.</i> 2019 Feb 26;139(9):1134-1145
Steffel 2020	Steffel J., Eikelboom J.W., Anand S.S., i in The COMPASS Trial: Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease. <i>Circulation.</i> 2020 Jul 7;142(1):40-48
Vanassche 2020	Vanassche T., Verhamme P., Anand S.S., i in. Risk factors and clinical outcomes in chronic coronary and peripheral artery disease: An analysis of the randomized, double-blind COMPASS trial. <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2020 Feb;27(3):296-307
Würtz 2024	Würtz M., Olesen K.K.W., Bhatt D.L., i in. Net clinical benefit of extended dual pathway inhibition according to baseline risk in patients with chronic coronary syndrome: a COMPASS substudy. <i>Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.</i> 2024 May 4;10(3):201-209
Yuan 2024	Yuan Z., Levitan B., Deng H., i in. Quantitative Benefit-Risk Evaluation of Rivaroxaban in Patients After Peripheral Arterial Revascularization: The VOYAGER PAD Trial. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2024 Apr 16;13(8):e032782
Zannad 2018	Zannad F., Anker S.D., Byra W.M., i in. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Oct 4;379(14):1332-1342
Badania wtórne	
Adawi 2023	Adawi N., Rotshild V., Yanko S., i in. Efficacy and safety outcomes of long-term anti-thrombotic treatment of chronic coronary artery disease: A systematic review and network meta-analysis <i>Frontiers in Cardiovascular Medicine</i> (2023) 9 Article Number: 1016390
Al Hennawi 2024	Al Hennawi H., Khan M., Rasheed F., i in. Effectiveness of low-dose rivaroxaban in preventing recurrent major adverse cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Coronary Artery Disease.</i> 2024 35(7):p 614-621
Bauersachs 2020	Bauersachs R., Wu O., Briere J.B., i in. Antithrombotic Treatments in Patients with Chronic Coronary Artery Disease or Peripheral Artery Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. <i>Cardiovasc Ther.</i> 2020 Jun 23;2020:3057168
Bauersachs 2021a	Bauersachs R., Wu O., Hawkins N., i in. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Other Therapies Used in Patients with Peripheral Artery Disease Undergoing Peripheral Revascularization: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. <i>Cardiovasc Ther.</i> 2021 Aug 24;2021:8561350
Bellettini 2021	Bellettini E., De Luca L. Antithrombotic Therapy in Patients with Coronary Artery Disease and Prior Stroke. <i>J Clin Med.</i> 2021 Apr 29;10(9):1923
Bucci 2024	Bucci T., Del Sole F., Menichelli D., i in. Rivaroxaban in Patients with Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>J Clin Med.</i> 2024 Mar 31;13(7):2033
CADTH 2019	CADTH Clinical Review Report: Rivaroxaban (Xarelto): Bayer Inc: Indication: In combination with 75 mg to 100 mg acetylsalicylic acid, for the prevention of stroke, myocardial infarction, and cardiovascular death, and for the prevention of acute limb ischemia and mortality in patients with coronary artery disease with or without peripheral artery disease [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jan. CADTH Common Drug Reviews

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Cappato 2021	Cappato R., Chiarito M., Giustozzi M., i in. Lower dose direct oral anticoagulants and improved survival: A combined analysis in patients with established atherosclerosis. <i>Eur J Intern Med.</i> 2021 Jan;83:14-20
Chen 2021a	Chen Y., Feng X., Qi C., i in. Efficacy and safety of Xa inhibitors in patients with heart failure and coronary or peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Ann Palliat Med.</i> 2021 Jul;10(7):8082-8093
Coleman 2022	Coleman C.I., Kharat A.A., Bookhart B., Baker W.L. Combination anticoagulant or P2Y12 inhibitor with low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone in patients at risk or with documented coronary and/or peripheral artery disease. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2022 Jan;38(1):27-34
Costa 2021	Costa G., Gonçalves L., Teixeira R. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants plus aspirin in symptomatic lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Thromb Thrombolysis.</i> 2021 Oct;52(3):904-913
Debasu 2022	Debasu Z., Kedir H.M., Tadesse T.A. Comparison of Aspirin and Rivaroxaban Plus Aspirin in the Management of Stable Coronary Artery Disease or Peripheral Artery Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials <i>International Journal of General Medicine</i> (2022) 15 (7201-7208)
Khan 2020	Khan S.U., Khan M.Z., Asad Z.U.A, i in. Efficacy and safety of low dose rivaroxaban in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. <i>J Thromb Thrombolysis.</i> 2020 Nov;50(4):913-920
Lin 2022	Lin Y., Cai Z., Dong S., i in. Comparative efficacy and safety of antiplatelet or anticoagulant therapy in patients with chronic coronary syndromes after percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Front Pharmacol.</i> 2022 Sep 30;13:992376
Liu 2023	Liu C., Ma L. Comparison efficacy and safety of different antiplatelet or anticoagulation drugs in chronic coronary syndromes patients: A Bayesian network meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2023 Dec 1;102(48):e36429
Navarese 2023	Navarese E.P., Landi A., Oliva A., i in. Within and beyond 12-month efficacy and safety of antithrombotic strategies in patients with established coronary artery disease: two companion network meta-analyses of the 2022 joint clinical consensus statement of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), and European Association of Preventive Cardiology (EAPC). <i>Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.</i> 2023 Apr 10;9(3):271-290
Rahmatian 2021	Rahmatian D., Barry A.R. Antiplatelet therapy with or without anticoagulant therapy for lower extremity peripheral artery disease: A systematic review. <i>Am J Health Syst Pharm.</i> 2021 Nov 23;78(23):2132-2141
Scott 2020	Scott L.J. Rivaroxaban: A Review for Secondary CV Prevention in CAD and PAD. <i>Drugs.</i> 2020 Sep;80(14):1465-1475
Shantsila 2021	Shantsila E., Kozief M., Lip G.Y. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2021 May 18;5(5):CD003336
Sibbing 2024	Sibbing D., Blaha M.J., Chawla R., i in. Dual-pathway Inhibition with Low-dose Aspirin and Rivaroxaban versus Aspirin Monotherapy in Patients with Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: Systematic Literature Review and Meta-analysis. <i>Eur Cardiol.</i> 2023 Apr 5;19:e01
Willems 2022a	Willems L.H., Maas D.P., Kramers K., i in. Antithrombotic Therapy for Symptomatic Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Drugs.</i> 2022 Aug;82(12):1287-1302

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Zhang 2023	Zhang J., Chen Z., Cai Y., i in. Comparison of Different Chronic Maintenance Antithrombotic Strategies in Patients with Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Cardiovasc Ther.</i> 2023 Aug 17;2023:5446271
Zheng 2023	Zheng N., Zhong J., Chen X., i in. Prophylactic Efficacy and Safety of Antithrombotic Regimens in Patients with Stable Atherosclerotic Cardiovascular Disease (S-ASCVD): A Bayesian Network Meta-Regression Analysis. <i>Am J Cardiovasc Drugs.</i> 2023 May;23(3):257-267
Zhu 2021	Zhu H., Xu X., Fang X., i in. Efficacy and Safety of Long-Term Antithrombotic Strategies in Patients With Chronic Coronary Syndrome: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2021 Mar 16;10(6):e019184
Zhu 2023	Zhu H., Xu X., Wang H., i in. Secondary prevention of antithrombotic therapy in patients with stable cardiovascular disease at high ischemic risk: A network meta-analysis of randomized controlled trials <i>Frontiers in Cardiovascular Medicine</i> (2023) 9 Article Number: 1040473
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2024	ADRReports, http://www.adrreports.eu/pl/search.html (data dostępu: 04.07.2024.r.)
ChPL Mibrex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mibrex® ^k
EMA EPAR 2018	EMA, Assessment report Xarelto®, 26 July 2018 Corr., 1-70
FDA 2019	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), October - December 2016, data aktualizacji: 31.03.2017.
FDA 2022	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), July - September 2017, data aktualizacji: 13.12.2022 r.
FDA 2022a	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), July - September 2018, data aktualizacji: 13.12.2022 r.
FDA 2023	FDA, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION XARELTO® (rivaroxaban), Revised: 02/2023
FDA 2023a	Report Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), October - December 2016, data aktualizacji: 25.10.2023 r.
FDA 2023b	Report Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), July - September 2016, data aktualizacji: 25.10.2023 r.
FDA 2023c	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), October - December 2022, data aktualizacji: 17.03.2023 r.
RMP Mibrex®	Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Mibrex® (rywaroksaban)
WHO UMC 2024	WHO, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 04.07.2024.r.)

15.2. Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego

Tabela 64.
Publikacje wykluczone z analizy w ramach przeglądu systematycznego

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Aboyans 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu nie stosowano jako interwencji RYW – celem badania była ocena liczby chorych z PAD poddawanych rewaskularyzacji we Francji, a wśród nich liczby tych, którzy spełnialiby kryteria selekcji do badania VOYAGER-PAD. Drugorzędnym celem badania było określenie rokowania u chorych poddawanych rewaskularyzacji, niezależnie od tego, czy kwalifikują się do leczenia inhibicją dwusieczkową (DPI), czy nie.	Aboyans V., Morboeuf O., Grenier B., i in. Revascularisation for Peripheral Artery Disease in France: Implications for the Implementation of VOYAGER-PAD. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2024 Feb 3:S1078-5884(24)00118-7.
<i>Agno 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe	Agno W. Advances in the management of venous thromboembolism. Korean J Hematol. 2010 Mar;45(1):8-13.
<i>Ahrens 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Ahrens I., Lip G.Y., Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. Thromb Haemost. 2010 Jul;104(1):49-60.
<i>Al Said 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd. We włączonych badaniach nie stosowano RYW w dawce 2,5 mg bid.	Al Said S., Alabed S., Kaier K., I in. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) post-percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Dec 19;12(12):CD013252.
<i>Al Said 2024</i>	Niewłaściwa interwencja	W przeglądzie analizowano dawki RYW niezgodne z PICOS. Celem przeglądu była ocena innej dawki RYW: (5-20 mg).	Al Said S., Kaier K., Sumaya W., I in. Non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants (NOACs) after acute myocardial infarction: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2024 Jan 24;1(1):CD014678.
<i>Altoukhi 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie poszukiwano badań dla wnioskowanej interwencji w rozpatrywanej populacji docelowej. Włączono 1 badanie dla RYW w dawce 15 mg w populacji chorych z AF. Do analizy nie włączono badań dla RYW	Altoukhi R.M., Alshoumi R.A., Al Rammah S.M., i in. Safety and efficacy of dual versus triple antithrombotic therapy (DAT vs TAT) in patients with atrial fibrillation following a PCI: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2020 Sep 29;10(9):e036138.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		2,5 mg. Decyzję uzasadniono faktem, że dawka 2,5 mg bid nie jest zalecaną dawką stosowaną w profilaktyce udaru w populacji z AF.	
<i>Ambler 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	List badawczy.	Ambler G.K., Nordanstig J., Behrendt C.A., Twine C.P. Network Meta-analysis of the Benefit of Aspirin with Rivaroxaban vs. Clopidogrel for Patients with Stable Symptomatic Lower Extremity Arterial Disease. <i>Eur J Vasc Endovasc Surg.</i> 2021 Oct;62(4):654-655.
<i>Anand 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Metaanaliza badań <i>VOYAGER PAD</i> oraz <i>COMPASS</i> (populacja z PAD) bez przeglądu systematycznego. Zgodnie z kryteriami PICOS, w przypadku badań pierwotnych analizy łączne nie były włączane do raportu.	Anand S., Hiatt W., Dyal L., Low-dose rivaroxaban and aspirin among patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of the <i>COMPASS</i> and <i>VOYAGER</i> trials. <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2022 May 5;29(5):e181-e189
<i>Annex 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Annex B.H., Cooke J.P. New Directions in Therapeutic Angiogenesis and Arteriogenesis in Peripheral Arterial Disease. <i>Circ Res.</i> 2021 Jun 11;128(12):1944-1957.
<i>Ariss 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Zagregowana analiza danych z 3 badań klinicznych <i>IMPROVE-IT</i> , <i>COMPASS</i> i <i>REDUCE-IT</i> .	Ariss R.W., Gupta R. Estimated Aggregate Treatment Benefit With Addition of Multiple Novel Medications for Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. <i>J Cardiovasc Pharmacol Ther.</i> 2022 Jan-Dec;27:10742484221084772.
<i>Ashton 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ashton V., Kerolus-Georgi S., Moore K.T. The Pharmacology, Efficacy, and Safety of Rivaroxaban in Renally Impaired Patient Populations. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2021 Aug;61(8):1010-1026.
<i>b/d 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata.	Erratum: Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial (<i>The Lancet</i> (2018) 391(10117) (205–218), (S0140673617324583) (10.1016/S0140-6736(17)32458-3)) <i>The Lancet</i> (2018) 391:10117 (204).
<i>b/d 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata do publikacji <i>Kaplovitch 2021</i> , wersja online artykułu została poprawiona.	Erratum: rivaroxaban and aspirin in patients with symptomatic lower extremity peripheral artery disease: a subanalysis of the <i>COMPASS</i> randomized clinical trial (<i>JAMA Cardiology</i> (2020) DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4390) <i>JAMA cardiology</i> , 2021, 6:2, 246

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Baber 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd. Do analizy, zgodnie z kryteriami PICOS, włączano jedynie publikacje w których wyodrębniono wnioski dla badanej interwencji (RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę) w rozpatrywanej populacji docelowej.	Baber U., Matoris I., Mehran R. Balancing ischaemia and bleeding risks with novel oral anticoagulants. <i>Nat Rev Cardiol.</i> 2014 Dec;11(12):693-703
<i>Bai 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Nieodpowiednia dawka RYW tj. 15 mg.	Bai L., Yang X.H., Zhou Y.Q., i in. Safety and Efficacy Evaluation of Antithrombotic Therapy with Rivaroxaban and Clopidogrel After PCI in Chinese Patients. <i>Clin Appl Thromb Hemost.</i> 2022 Jan-Dec;28:10760296221074681.
<i>Bainey 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania COMPASS, w której analizowano wyniki w podgrupach wyodrębnionych z uwagi na wcześniejsze wykonanie PCI. W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe <u>w ogólnej populacji chorych oraz w podgrupach istotnych w ocenie wnioskowanej populacji chorych.</u>	Bainey K.R., Welsh R.C., Connolly S.J., i in. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Prior Percutaneous Coronary Intervention (COMPASS-PCI). <i>Circulation.</i> 2020 Apr 7;141(14):1141-1151.
<i>Banerjee 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do publikacji <i>Connolly 2017.</i>	Banerjee A. There may be a role for addition of rivaroxaban to aspirin in patients with stable coronary artery disease <i>BMJ Evid Based Med.</i> 2018 Aug 28;bmjebm-2018-110900.
<i>Barrios 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Barrios V., Almendro-Delia M., Facila L., I in. Rivaroxaban: searching the integral vascular protection. <i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2018 Jul;11(7):719-728.
<i>Bauersachs 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Bauersachs R., Zannad F. Rivaroxaban: A New Treatment Paradigm in the Setting of Vascular Protection? <i>Thromb Haemost.</i> 2018 May;118(S 01):S12-S22.
<i>Benzon 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Benzon H.T., Avram M.J., Green D., Bonow R.O. New oral anticoagulants and regional anaesthesia. <i>Br J Anaesth.</i> 2013 Dec;111 Suppl 1:i96-113.
<i>Bhagirath 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie opisujące metodykę i częściowe wyniki badania COMPASS, które zostały opublikowane także w innych źródłach. Dodatkowo porównano wyniki do wybranych	Bhagirath V.C., Eikelboom J.W., Anand S.S. Low-dose rivaroxaban plus aspirin for the prevention of cardiovascular events: an evaluation of COMPASS. <i>Future Cardiol.</i> 2018 Nov;14(6):443-453.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		innych badań (nie zastosowano metodyki przeglądu systematycznego).	
<i>Bhatt 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>COMPASS</i> , w której analizowano wyniki w podgrupach wyodrębnionych z uwagi na obecność/brak cukrzycy. W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe w ogólnej populacji chorych oraz w podgrupach istotnych w ocenie wnioskowanej populacji.	Bhatt D.L., Eikelboom J.W., Connolly S.J., i in. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Insights From the <i>COMPASS</i> Trial. <i>Circulation</i> . 2020 Jun 9;141(23):1841-1854.
<i>Boden 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Boden W.E., Bhatt D.L. Will <i>COMPASS</i> Point to a New Direction in Thrombotic Risk Reduction in Patients With Stable Cardiovascular Disease? <i>Circulation</i> . 2018 Aug 28;138(9):858-860.
<i>Bonaca 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do badania.	Bonaca M.P., Creager M.A. Antithrombotic Therapy and Major Adverse Limb Events in Peripheral Artery Disease: A Step Forward. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2018 May 22;71(20):2316-2318.
<i>Bonaca 2022</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza <i>post-hoc</i> do badania <i>VOYAGER PAD</i> . analiza wyników „podobnych do punktu końcowego z badania <i>CASPAR</i> ” w badaniu <i>VOYAGER PAD</i> .	Bonaca M. Szarek M., Debus E., I in. Efficacy and safety of rivaroxaban versus placebo after lower extremity bypass surgery: A post hoc analysis of a "CASPAR like" outcome from <i>VOYAGER PAD</i> . <i>Clin Cardiol</i> . 2022 Dec;45(12):1143-1146.
<i>Bondarenko 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Bondarenko M., Curti C., Montana M., I in. Efficacy and toxicity of factor Xa inhibitors. <i>J Pharm Pharm Sci</i> . 2013;16(1):74-88.
<i>Branch 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja, w której analizowano wyniki w podgrupach wyodrębnionych z uwagi na obecność/brak HF. W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe w ogólnej populacji chorych oraz w podgrupach istotnych w ocenie wnioskowanej populacji.	Branch K.R., Probstfield J.L., Eikelboom J. i in. Rivaroxaban With or Without Aspirin in Patients With Heart Failure and Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease. <i>Circulation</i> . 2019 Aug 13;140(7):529-537.
<i>Brtko 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Brtko M., Dusek J. Antithrombotic therapy in patients after valve surgery with special attention to the combination of anticoagulant and antiplatelet therapy <i>Cor et Vasa</i> (2013) 55:2 (E164-E169).

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Caldeira 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne. Do analizy, zgodnie z kryteriami PICOS, włączano jedynie publikacje w których wyodrębniono wnioski dla badanej interwencji (RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę) w rozpatrywanej populacji docelowej.	Caldeira D., Ferreira J., Pinto F., Costa J. Safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants - coronary risks. Expert Opin Drug Saf. 2016 Jun;15(6):731-40
<i>Canonico 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Canonico M.E., Hess C.N., Rogers R.K., Bonaca M.P. Medical Therapy for Peripheral Artery Disease. Curr Cardiol Rep. 2024 May 2.
<i>Capodanno 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Capodanno D., Angiolillo D.J. Antithrombotic Therapy for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Mitigation in Patients With Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus. Circulation. 2020 Dec;142(22):2172-2188.
<i>Cappato 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Cappato R., Welsh R. Exploring unmet needs in venous and arterial thromboembolism with rivaroxaban. Thromb Haemost. 2016 Sep 28;116(Suppl. 2):S2-S12.
<i>Catanese 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania COMPASS, w której analizowano wyniki w podgrupie chorych z krwakiem podtwardówkowym. W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe w ogólnej populacji chorych oraz w podgrupach istotnych w ocenie wnioskowanej populacji.	Catanese L., Eikelboom J.W., Bosch J., i in. Oral factor Xa inhibitors and risk of subdural hematoma: COMPASS trial results and meta-analysis. Neurology. 2020 Aug 4;95(5):e480-e487.
<i>Chan 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu włączano badania dot. RYW dawce ≥ 10 mg.	Chan N.C., Siegal D., Lau M.N., i in. A systematic review of contemporary trials of anticoagulants in orthopaedic thromboprophylaxis: suggestions for a radical reappraisal. J Thromb Thrombolysis. 2015 Aug;40(2):231-9.
<i>Chan 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Chan N.C., Weitz J.I. Antithrombotic Agents. Circ Res. 2019 Feb;124(3):426-436.
<i>Chatterjee 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, ale brak wniosków dot. bezpośrednio RYW dla dawki 2,5 mg bid ani "low dose". We włączonych badaniach stosowano najczęściej wysokie dawki RYW.	Chatterjee S., Sardar P., Giri J.S., i in. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. Mayo Clin Proc. 2014 Jul;89(7):896-907

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Chen 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu włączano badania dot. nieodpowiedniej dawki RYW: 10/15 mg.	Chen C., Kan Y., Shi Z., i in. Low Dose Rivaroxaban for Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis Front Pharmacol. 2021 Feb 8;11:608247.
<i>Chen 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu stosowano nieodpowiednią dawkę RYW : 10/15 mg.	Chen Y., Gong X., Bao H. Real-world clinical outcomes of oral anticoagulants among Japanese patients with atrial fibrillation and concomitant coronary artery disease. Int J Cardiol Heart Vasc. 2023 Nov 2;49:101285.
<i>Cheng 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Cheng J.W., Barillari G. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions. J Clin Pharm Ther. 2014 Apr;39(2):118-35.
<i>Clezar 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie analizowano danych dla wnioskowanej interwencji w populacji docelowej.	Clezar C.N., Flumignan C.D., Cassola N., i in. Pharmacological interventions for asymptomatic carotid stenosis. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Aug 4;8(8):CD013573.
<i>Connolly 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Connolly G., Spyropoulos A.C. Practical issues, limitations, and periprocedural management of the NOAC's. J Thromb Thrombolysis. 2013 Aug;36(2):212-22.
<i>Coppens 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie pogładowe.	Coppens M., Weitz J.I., Eikelboom J.W.A. Synergy of Dual Pathway Inhibition in Chronic Cardiovascular Disease. Circ Res. 2019 Feb;124(3):416-425.
<i>Cosmi 2001</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy na chromanie przestankowe (ang. <i>intermittent claudication</i>)	Cosmi B., Conti E., Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3):CD001999.
<i>Cosmi 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja pogładowa.	Cosmi B. An update on the pharmaceutical management of thrombosis. Expert Opin Pharmacother. 2016 Nov;17(16):2149-2164.
<i>Cove 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja pogładowa.	Cove C.L., Hylek E.M. An updated review of target-specific oral anticoagulants used in stroke prevention in atrial fibrillation, venous thromboembolic disease, and acute coronary syndromes. J Am Heart Assoc. 2013 Oct 23;2(5):e000136.
<i>Cunningham 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>COMMANDER HF</i> . W publikacji tym zbadano skutki zmiany protokołu w trakcie badania, wymagającej podwyższonych peptydów natriuretycznych	Cunningham J., Ferreira J., Deng H. i in., Natriuretic Peptide-Based Inclusion Criteria in a Heart Failure Clinical Trial: Insights From <i>COMMANDER HF</i> . JACC Heart Fail. 2020 May;8(5):359-368.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		jako kryterium włączenia do badania <i>COMMANDER HF</i> .	
<i>Dagenais 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja, w której analizowano wyniki dla chorych, którzy przerwali stosowanie leczenia w badaniu i stosowali ASA poza badaniem [ocena konsekwencji przerwania leczenia].	Dagenais G.R., Dyal L., Bosch J.J., i in. Cardiovascular consequences of discontinuing low-dose rivaroxaban in people with chronic coronary or peripheral artery disease. <i>Heart</i> . 2021 Jul;107(14):1130-1137.
<i>Darmon 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Celem badania była ocena możliwości zastosowania wyników badania <i>COMPASS</i> we Francji, opisanie charakterystyki demograficznej, klinicznej i wyników w całej populacji kwalifikującej się do badania <i>COMPASS</i> we Francji. Brak wyników dotyczących zastosowania RYW 2,5 mg.	Darmon A., Elbez Y., Bhatt D.L., i in. Clinical characteristics and outcomes of <i>COMPASS</i> eligible patients in France. An analysis from the REACH Registry. <i>Ann Cardiol Angeiol (Paris)</i> . 2020 Oct;69(4):158-166.
<i>de Barros e Silva 2024</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników dot. skuteczności/bezpieczeństwa RYW.	de Barros E., Silva P.G.M., do Nascimento C.T., i in. Primary results of the brazilian registry of atherothrombotic disease (NEAT). <i>Sci Rep</i> . 2024 Feb 20;14(1):4222.
<i>De Luca 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	De Luca L., Bonaca M.P., Magnani G. Antithrombotic strategies for patients with coronary and lower extremity peripheral artery diseases: a narrative review. <i>Expert Rev Cardiovasc Ther</i> . 2020 Dec;18(12):881-889.
<i>De Luca 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	De Luca L. Low-dose rivaroxaban: can cardiovascular events be reduced? <i>European Heart Journal, Supplement (2023) 25:SC (C20-C26)</i> .
<i>De Luca 2023a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	De Luca L. Who may benefit from low-dose rivaroxaban plus aspirin? Practical implications for outpatients with cardiovascular disease. <i>Pol Arch Intern Med</i> . 2023 Oct 26;133(10):16566.
<i>De Schyver 2012</i>	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dla RYW.	De Schryver E.L., Algra A., Kappelle L.J., i in. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2012 Sep 12;2012(9):CD001342.
<i>Debus 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>VOYAGER PAD</i> . Analiza wyników badania jedynie w podgrupie chorych poddanych chirurgicznemu LER.	Debus E., Nehler M., Govskyeyev N., i in., Effect of Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Peripheral Artery Disease Undergoing Surgical Revascularization: Insights From the <i>VOYAGER PAD</i> Trial. <i>Circulation</i> . 2021 Oct 5;144(14):1104-1116

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Desperak 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu nie analizowano jako interwencji RYW. Celem badania była identyfikacja odsetka chorych z rejestru <i>TERCET</i> z istotną chorobą wieńcową (<i>TERCET-CAD</i>), którzy mogliby odnieść korzyść ze stosowania rywaroksabanu oraz ocena ich charakterystyki klinicznej i długoterminowego rokowania w porównaniu z badaniem <i>COMPASS</i> .	Desperak P., Hudzik B., Gašior M. Assessment of patients with coronary artery disease who may benefit from the use of rivaroxaban in the real world: implementation of the <i>COMPASS</i> trial criteria in the <i>TERCET</i> registry population. <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2019 Aug 29;129(7-8):460-468
<i>Di Fusco 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Di Fusco S.A., Lucà F., Gulizia M.M., i in. Emerging clinical setting of direct oral anticoagulants: atherothrombotic events prevention. <i>J Cardiovasc Med (Hagerstown).</i> 2020 Jan;21(1):1-5.
<i>Douketis 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>COMPASS</i> . Analizowano wyniki związane z okołoperacyjnymi punktami końcowymi. Zgodnie z PICOS analizowano punkty końcowe dla populacji ogólnej, niezależnie od tego kryterium, dla całego okresu obserwacji w badaniu.	Douketis J.D., Yi Q., Bhatt D.L., i in. Perioperative management and outcomes in patients receiving low-dose rivaroxaban and/or aspirin: a subanalysis of the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (<i>COMPASS</i>) trial. <i>J Thromb Haemost.</i> 2024 May 9:S1538-7836(24)00257-5.
<i>Eberhardt 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Punkty końcowe dotyczące częstości stosowania leków przeciwzakrzepowych w codziennej praktyce klinicznej u chorych z AF.	Eberhardt T.E., Bungard T.J., Graham M.M., i in. Effect of New Evidence on Antithrombotic Therapies in Atrial Fibrillation Patients Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention in Alberta, Canada. <i>CJC Open.</i> 2021 Dec 23;4(4):378-382.
<i>Eerenberg 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Eerenberg E.S., van Es J., Sijpkens M.K., i in. New anticoagulants: moving on from scientific results to clinical implementation. <i>Ann Med.</i> 2011 Dec;43(8):606-16.
<i>Eikelboom 2019a</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja, w której analizowano wyniki dot. wpływu analizowanej interwencji na punkty końcowe: nowe rozpoznanie nowotworu oraz śmiertelność związana z nowotworami dla porównania między badanymi interwencjami. W analizie uwzględniono wszystkie istotne	Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., i in. Bleeding and New Cancer Diagnosis in Patients With Atherosclerosis. <i>Circulation.</i> 2019 Oct 29;140(18):1451-1459.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		kliniycznie punkty końcowe w ocenie wnioskowanej populacji.	
<i>Eikelboom 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Eikelboom R., Muller Moran H.R., Lodewyckx C., i in. The COMPASS trial: practical considerations for application after coronary artery bypass surgery Curr Opin Cardiol. 2020 Sep;35(5):583-588
<i>Eriksson 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Eriksson B.I., Quinlan D.J., Eikelboom J.W. Novel oral factor Xa and thrombin inhibitors in the management of thromboembolism. Annu Rev Med. 2011;62:41-57
<i>Esmon 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Esmon C.T. What did we learn from new oral anticoagulant treatment? Thromb Res. 2012 Oct;130 Suppl 1(Suppl 1):S41-3.
<i>Espinola-Klein 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Espinola-Klein C., Weißer G., Schmitt V., i in. Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease. Front Cardiovasc Med. 2022 Oct 13;9:927645.
<i>Essa 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Essa H., Torella F., Lip G.Y.H. Current and emerging drug treatment strategies for peripheral arterial disease. Expert Opin Pharmacother. 2020 Sep;21(13):1603-1616.
<i>Ferrari 2021a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Ferrari F., da Silveira A.D., Martins V.M., i in. Direct-Acting Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: What's New in the Literature. Cardiol Rev. 2021 May-Jun 01;29(3):120-130.
<i>Ferreira 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniu stosowana była nieodpowiednia dawka RYW tj. 20 mg.	Ferreira V., Freixo C., Gonçalves J., i in. Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Compared to Acenocumarol after Infrainguinal Surgical Revascularization. Ann Vasc Surg. 2019 Feb;55:78-84.
<i>Ferreira 2021</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>COMMANDER HF</i> . Wyniki dla chorych analizowanych wg regionu geograficznego.	Ferreira J., Cleland J., Lam C., i in., Impact of Geographic Region on the <i>COMMANDER HF</i> Trial. JACC Heart Fail. 2021 Mar;9(3):201-211.
<i>Ferreira 2021a</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>COMMANDER HF</i> . W niniejszej publikacji zbadano związek pomiędzy wyjściowymi stężeniami D-dimerów w osoczu a udarem niedokrwiennym mózgu i innymi zdarzeniami zakrzepowymi, krwotocznymi i śmiertelnymi, a	Ferreira J., Lam C., Anker S. i in., Plasma D-dimer concentrations predicting stroke risk and rivaroxaban benefit in patients with heart failure and sinus rhythm: an analysis from the <i>COMMANDER HF</i> trial, Eur J Heart Fail. 2021 Apr;23(4):648-656. doi: 10.1002/ejhf.2003. Epub 2020 Oct 7.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		także to, czy stężenie D-dimerów pozwala przewidzieć skuteczność terapii RYW.	
<i>Ferreira 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników dla porównania RYW vs PLC. Analiza do badania <i>COMMANDER HF</i> : nowe przypadki migotania przedsionków u chorych z pogarszającą się niewydolnością serca i chorobą tętnic wieńcowych.	Ferreira J.P., Cleland J.G., Lam C.S.P., i in. New-onset atrial fibrillation in patients with worsening heart failure and coronary artery disease: an analysis from the <i>COMMANDER HF</i> trial. <i>Clin Res Cardiol.</i> 2022 Jan;111(1):50-59.
<i>Fox 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>COMPASS</i> , w której analizowano wyniki w podgrupach wyodrębnionych z uwagi na poziom eGFR. W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe w ogólnej populacji chorych oraz w podgrupach istotnych w ocenie wnioskowanej populacji.	Fox K.A.A., Eikelboom J.W., Shestakovska O., i in. Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Vascular Disease and Renal Dysfunction: From the <i>COMPASS</i> Trial. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2019 May 14;73(18):2243-2250.
<i>Fox 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Fox K.A.A., Eikelboom J.W., Anand S.S., i in. Anti-thrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: what does <i>COMPASS</i> add? <i>Eur Heart J.</i> 2019 May 7;40(18):1466-1471.
<i>Franco Moreno 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Franco Moreno A.I., Martín Díaz R.M., García Navarro M.J. Direct oral anticoagulants: An update. <i>Med Clin (Barc).</i> 2018 Sep 14;151(5):198-206.
<i>Fu 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Nieodpowiednia dawka RYW tj. 15 mg.	Fu C., Pan H., Chen Y., i in. Role of Rivaroxaban in the Antithrombotic Treatment of Patients with Coronary Heart Disease and Atrial Fibrillation after Percutaneous Coronary Intervention <i>Indian Journal of Pharmaceutical Sciences</i> (2022) 84 (71-75).
<i>Fukaya 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz.	Fukaya E., Leeper N.J. The impact of low-dose anticoagulation therapy on peripheral artery disease: insights from the <i>VOYAGER</i> trial. <i>Cardiovasc Res.</i> 2020 Oct 1;116(12):e156-e158.
<i>Garcia 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Garcia D., Libby E., Crowther M.A. The new oral anticoagulants. <i>Blood.</i> 2010 Jan 7;115(1):15-20.
<i>García-Rodríguez 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Uzasadnienie oraz opis metodyki badania. Brak dostępnych wyników.	García-Rodríguez L.A., Wallander M.A., Friberg L., i in. Rationale and design of a European epidemiological post-authorization safety study (<i>PASS</i>)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			program: rivaroxaban use in routine clinical practice. Expert Opin Drug Saf. 2020 Nov;19(11):1513-1520.
<i>Garg 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Garg V.P., Halperin J.L. Novel antiplatelet and anticoagulant agents in the cardiac care unit. <i>Cardiol Clin.</i> 2013 Nov;31(4):533-44, viii.
<i>Gargiulo 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Gargiulo G., Moschovitis A., Windecker S., Valgimigli M. Developing drugs for use before, during and soon after percutaneous coronary intervention. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2016;17(6):803-18
<i>Gonzalez-Juanatey 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	González-Juanatey J.R., Almendro-Delia M., Cosín-Sales J., i in. Residual risk reduction opportunities in patients with chronic coronary syndrome. Role of dual pathway inhibition. <i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2020 Jul;13(7):695-706.
<i>Gosetti 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak danych jaką dawkę RYW stosowali chorzy w badaniu. Brak analizy dla chorych stosujących RYW w skojarzeniu z ASA.	Gosetti R., Sarafoff N., Laugwitz K.L., i in. Clopidogrel response in patients receiving the nonvitamin K antagonist oral anticoagulants apixaban and rivaroxaban. <i>Coron Artery Dis.</i> 2021 Mar 1;32(2):167-169.
<i>Govseyer 2023</i>	Niewłaściwa populacja	Dodatkowa publikacja do badania <i>VOYAGER PAD</i> . Analiza tylko dla chorych z objawową chorobą tętnic obwodowych po operacji pomostowania tętnic kończyn dolnych z zastosowaniem naczyń żylnych i protez.	Govsyejev N., Nehler M., Conte M., i in., Rivaroxaban in patients with symptomatic peripheral artery disease after lower extremity bypass surgery with venous and prosthetic conduits. <i>J Vasc Surg.</i> 2023 Apr;77(4):1107-1118.e2.
<i>Govsyejev 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Govsyejev N., Nehler M.R., Hiatt W.R., Bonaca M.P. Tackling Elevated Risk in PAD: Focus on Antithrombotic and Lipid Therapy for PAD. <i>Curr Cardiol Rep.</i> 2020 Jan 29;22(3):13.
<i>Gradoli 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Gradolí J., Vidal V., Brady A.J., Facila L. Anticoagulation in Patients with Ischaemic Heart Disease and Peripheral Arterial Disease: Clinical Implications of <i>COMPASS</i> Study. <i>Eur Cardiol.</i> 2018 Dec;13(2):115-118.
<i>Groh 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>DUAL-PAD</i> . Oceniano wyniki dotyczące badań próbek krwi.	Groh L.A., Willems L.H., Fintelman P., i in. Dual-Pathway Inhibition with Rivaroxaban and Low-Dose Aspirin Does Not Alter Immune Cell Responsiveness and Distribution in Patients with Coronary Artery Disease <i>Cardiology and Therapy</i> (2024) 13:1 (233-242).

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Gurbel 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Gurbel P.A., Fox K.A.A., Tantry U.S., i in. Combination Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary and Peripheral Artery Disease. <i>Circulation</i> . 2019 Apr 30;139(18):2170-2185.
<i>Guzik 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja, do badania <i>COMPASS</i> , w której analizowano wyniki w podgrupach wyodrębnionych z uwagi na BMI. W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe w ogólnej populacji chorych oraz w podgrupach istotnych w ocenie wnioskowanej populacji.	Guzik T., Ramasundarahettige C., Pogosova N., Rivaroxaban Plus Aspirin in Obese and Overweight Patients With Vascular Disease in the <i>COMPASS</i> Trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2021 Feb 9;77(5):511-525.
<i>Hand 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Hand K.R., Hale G.M. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease: Stepping in the Right Direction. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> . 2021 Sep;21(5):523-534.
<i>Hao 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny. Do analizy, zgodnie z kryteriami PICOS, włączano jedynie publikacje w których wyodrębniono wnioski dla badanej interwencji (RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę) w rozpatrywanej populacji docelowej.	Hao Y., Han W., Mou D., Wang J. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Therapy for Patients With Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Vasc Endovascular Surg</i> . 2021 Oct;55(7):712-720
<i>Harder 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Harder S. Renal profiles of anticoagulants. <i>J Clin Pharmacol</i> . 2012 Jul;52(7):964-75.
<i>Herlihy 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy po amputacji. Do przeglądu nie włączono badań dla RYW w rozpatrywanej populacji docelowej.	Herlihy D.R., Thomas M., Tran Q.H, Puttaswamy V. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in people undergoing major amputation of the lower extremity. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2020 Jul 21;7(7):CD010525.
<i>Hernandez 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Hernández J.L, Lozano F.S, Rimbau V., i in. Reducing residual thrombotic risk in patients with peripheral artery disease: Impact of the <i>COMPASS</i> trial Drugs in Context (2020) 9 Article Number: 5.
<i>Hess 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Dodatkowa analiza do badania <i>VOYAGER PAD</i> . W publikacji oceniono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania urządzeń powlekanych paklitakselem w leczeniu LER w przypadku PAD.	Hess C., Patel M., Bauersachs R., i in., Safety and Effectiveness of Paclitaxel Drug-Coated Devices in Peripheral Artery Revascularization: Insights From <i>VOYAGER PAD</i> . <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2021 Nov 2;78(18):1768-1778.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Hess 2021a</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa analiza do badania <i>VOYAGER PAD</i> . Wykorzystując dane z badania <i>VOYAGER PAD</i> , w publikacji przeanalizowano ryzyko i czynniki związane z ALI, rokowanie po ALI i oceniono wpływ rywaroksabanu na ALI u chorych z PAD poddawanych LER. W analizie uwzględniono występowanie ALI w populacji ogółem z głównej publikacji do badania.	Hess C., Debus E., Nehler M., Reduction in Acute Limb Ischemia With Rivaroxaban Versus Placebo in Peripheral Artery Disease After Lower Extremity Revascularization: Insights From <i>VOYAGER PAD</i> . <i>Circulation</i> . 2021 Dec 7;144(23):1831-1841
<i>Hess 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa analiza do badania <i>VOYAGER PAD</i> . Wyniki dla chorych analizowanych wg płci.	Hess C., Baumgartner I., Anand S., Nehler M., Sex-Based Differences in Outcomes Following Peripheral Artery Revascularization: Insights From <i>VOYAGER PAD</i> . <i>J Am Heart Assoc</i> . 2022 Jun 21;11(12):e024655.
<i>Hess 2022a</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie kohortowe wykorzystujące dane z badania <i>VOYAGER PAD</i> . W badaniu wzięli udział chorzy z PAD poddawani LER (rewaskularyzacja kończyn dolnych).	Hess C., Szarek M., Anand S., Bauersachs R., i in., Rivaroxaban and Risk of Venous Thromboembolism in Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease After Lower Extremity Revascularization <i>JAMA Netw Open</i> . 2022 Jun 1;5(6):e2215580.
<i>Hiatt 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz.	Hiatt W.R., Hess C.N., Bonaca M.P. Heterogeneity of Risk and Benefit in Subgroups of <i>COMPASS</i> : Relatively Similar But Absolutely Different. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2019 Jul 2;73(25):3292-3294.
<i>Hogan 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	List.	Hogan S.E., Debus E.S., Nehler M.R., i in. Unplanned Index Limb Revascularization With Rivaroxaban Versus Placebo in Patients With Critical Limb-Threatening Ischemia After Endovascular and Surgical Treatment: Insights From <i>VOYAGER PAD</i> . <i>Circulation</i> . 2024 Feb 20;149(8):635-637.
<i>Holster 2013</i>	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu analizowano dane dla różnych dawek RYW i różnych populacji. Nie przedstawiono osobno wniosków wnioskowanej interwencji w rozpatrywanej populacji docelowej.	Holster I.L., Valkhoff V.E., Kuipers E.J., Tjwa E.T.T.L. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. <i>Gastroenterology</i> . 2013 Jul;145(1):105-112.e15.
<i>Hong 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Hong K.S. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Medical Conditions at High Risk of Thromboembolism beyond Atrial Fibrillation. <i>J Stroke</i> . 2019 Sep;21(3):259-275.
<i>Hori 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>COMPASS</i> , w której analizowano wyniki w podgrupach	Hori M., Zhu J., Liang Y., Bhatt D., Rivaroxaban and aspirin vs. aspirin alone in Asian compared with non-Asian patients with chronic coronary artery

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wyodrębnionych z uwagi na pochodzenie (porównanie chorych pochodzenia Azjatyckiego vs innego). W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe w ogólnej populacji chorych oraz w podgrupach istotnych w ocenie wnioskowanej populacji.	disease or peripheral arterial disease: the COMPASS trial. Eur Heart J. 2022 Oct 7;43(37):3542-3552.
<i>Hsia 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	List.	Hsia J., Szarek M., Anand S., i in. Rivaroxaban in Patients With Recent Peripheral Artery Revascularization and Renal Impairment: The VOYAGER PAD Trial. J Am Coll Cardiol. 2021 Aug 17;78(7):757-759.
<i>Huo 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	Nieodpowiednia dawka RYW tj. 5 mg bid.	Huo S., Cheng J. Rivaroxaban plus aspirin vs. dual antiplatelet therapy in endovascular treatment in peripheral artery disease and analysis of medication utilization of different lesioned vascular regions. Front Surg. 2023 Nov 9;10:1285553.
<i>Hussain 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opis 2 przypadków i przegląd niesystematyczny.	Hussain M.A., Wheatcroft M., Nault P., i in. COMPASS for Vascular Surgeons: practical Considerations Curr Opin Cardiol. 2019 Mar;34(2):178-184.
<i>Idemoto 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Nieodpowiednia dawka tj. RYW 10/15 mg.	Idemoto Y., Miura S.I., Norimatsu K., i in. Evaluation of the antithrombotic abilities of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants using the Total Thrombus-formation Analysis System® Heart Vessels. 2017 Mar;32(3):309-316
<i>Ishii 2022</i>	Niewłaściwa interwencja	Nieodpowiednia dawka tj. RYW 10/15 mg.	Ishii M., Kaikita K., Yasuda S., i in. Rivaroxaban Monotherapy in Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease Across Body Mass Index Categories JACC: Asia (2022) 2:7 (882-893).
<i>Ishii 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	Nieodpowiednia dawka tj. RYW 10/15 mg.	Ishii M., Kaikita K., Yasuda S., i in. Risk prediction score for clinical outcome in atrial fibrillation and stable coronary artery disease
<i>Jang 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Nieodpowiednia dawka – RYW 20 mg.	Jang G.W., Lee J.M., Choi S.W., i in. Vascular Protective Effects of New Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. J Clin Med. 2021 Sep 23;10(19):4332.
<i>Ji 2023</i>	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli wyłącznie chorzy rasy azjatyckiej, brak danych o dawce RYW.	Ji Y., Wang B., Wu G., i in. Comparison of rivaroxaban-based dual antithrombotic and antiplatelet therapies for symptomatic patients with lower-

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			extremity peripheral artery disease post-revascularization: a retrospective cohort study Therapeutic Advances in Chronic Disease (2023) 14.
<i>Jones 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Nieodpowiednia dawka tj. RYW 15/20 mg.	Jones W.S., Hellkamp A.S., Halperin J., i in. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. Eur Heart J. 2014 Jan;35(4):242-9.
<i>Jurk 2022</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak dostępnych punktów końcowych dot. skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia. Analizowano jedynie próbki krwi pobrane od chorych.	Jurk K., Rothenaicher K.F., Groß K., i in. Differential Inhibition of Platelet Reactivity by Dual Therapy With Aspirin and Low-Dose Rivaroxaban in Peripheral Arterial Disease: A Pilot Study. Front Cardiovasc Med. 2022 May 6;9:865166.
<i>Kalbacher 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Kalbacher D., Waldeyer C., Blankenberg S., Westermann D. Beyond conventional secondary prevention in coronary artery disease-what to choose in the era of CANTOS, COMPASS, FOURIER, ODYSSEY and PEGASUS-TIMI 54? A review on contemporary literature. Ann Transl Med. 2018 Aug;6(16):323.
<i>Kaplovitch 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Kaplovitch E., Rannelli L., Anand S.S. Antithrombotics in stable peripheral artery disease. Vasc Med. 2019 Apr;24(2):132-140.
<i>Kaplovitch 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata. Dane uwzględnione są w wersji online publikacji.	Kaplovitch E., Eikelboom J.W., Dyal L Erratum: rivaroxaban and aspirin in patients with symptomatic lower extremity peripheral artery disease: a subanalysis of the COMPASS randomized clinical trial (JAMA Cardiol. (2020) DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4390) JAMA cardiology 2020
<i>Kennedy 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Kennedy B., Gargoum F.S., Kennedy L., i in. Emerging anticoagulants. Curr Med Chem. 2012;19(20):3388-416.
<i>Kerneis 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Chorzy ze stentami z migotaniem przedsionków.	Kerneis M., Yee M.K., Mehran R., i in. "Novel Oral Anticoagulant Based Versus Vitamin K Antagonist Based Double Therapy Among Stented Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the PIONEER AF-PCI Trial. Circ Cardiovasc Interv. 2019 Nov;12(11):e008160.
<i>Khan 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie typu ex vivo.	Khan H., Popkov M., Jain S., i in. Low-dose aspirin and rivaroxaban combination therapy to overcome aspirin non-sensitivity in patients with vascular disease. Front Cardiovasc Med. 2022 Aug 11;9:912114.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Kotalczyk 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Kotalczyk A., Vallabhaneni S.R., Lip G.Y.H. Review new concepts in pharmacotherapy for peripheral arterial disease. <i>Curr Opin Cardiol.</i> 2021 Nov 1;36(6):720-726.
<i>Kreutz 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Kreutz R. A clinical and pharmacologic assessment of once-daily versus twice-daily dosing for rivaroxaban. <i>Thromb Thrombolysis.</i> 2014;38(2):137-49.
<i>Kruger 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Kruger P.C., Eikelboom J.W., Yusuf S. Rivaroxaban with or without aspirin for prevention of cardiovascular disease. <i>Coron Artery Dis.</i> 2018 Aug;29(5):361-365.
<i>Kruger 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Kruger P.C., Guzik T.J., Eikelboom J.W. How can the results of the COMPASS trial benefit patients with coronary or peripheral artery disease in Poland? <i>Kardiol Pol.</i> 2019 Aug 23;77(7-8):661-669.
<i>Kubitza 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Kubitza D., Berkowitz S.D., Misselwitz F. Evidence-Based Development and Rationale for Once-Daily Rivaroxaban Dosing Regimens Across Multiple Indications <i>Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis</i> (2016) 22:5 (412-422)
<i>Lam 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Lam D.H., Bell S.M., Hira R.S. Concomitant Use of Antiplatelets and Anticoagulants in Patients with Coronary Heart Disease and Atrial Fibrillation: What Do Recent Clinical Trials Teach Us? <i>Curr Atheroscler Rep.</i> 2018 Jan 19;20(1):4.
<i>Lamy 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania COMPASS, w której analizowano wyniki tylko dla chorych, którzy zostali zrandomizowani po zabiegu CABG. W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe w ogólnej populacji chorych oraz w podgrupach istotnych w ocenie wnioskowanej populacji.	Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, i in. Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion: The COMPASS-CABG Study. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2019 Jan 22;73(2):121-130.
<i>Laslo 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Laslo C.L., Bacalbasa N., Stanescu A.M.A., i in. New oral anticoagulants - possible extension to other indications (Review) <i>Experimental and Therapeutic Medicine</i> (2020) 20:3 (2401-2405).
<i>Lassen 2009</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Lassen M.R. Recent developments in the use of oral anticoagulants. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2009 Aug;10(11):1769-81.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Lee 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Nieodpowiednia dawka RYW tj. 20 mg.	Lee J., Nakanishi R., Li D., i in. Randomized trial of rivaroxaban versus warfarin in the evaluation of progression of coronary atherosclerosis. Am Heart J. 2018 Dec;206:127-130.
<i>Liang 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja, w której analizowano wyniki w podgrupach wyodrębnionych z uwagi na płeć. W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe w ogólnej populacji chorych oraz w podgrupach istotnych w ocenie wnioskowanej populacji.	Liang Y, Zhu J, Liu L, i in. Efficacy and safety of rivaroxaban plus aspirin in women and men with chronic coronary or peripheral artery disease. Cardiovasc Res. 2021 Feb 22;117(3):942-949.
<i>Liao 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Meta-analiza. Spośród włączonych badań RYW był stosowany tylko w badaniu PIONEER-AF, w którym włączano chorych z AF (populacja inna niż wnioskowana).	Liao Y.W.B., Wang T.K.M. Antithrombotic regimen for patients with cardiac indication for dual antiplatelet therapy and anticoagulation: a meta-analysis of randomized trials. Coron Artery Dis. 2020 May;31(3):260-265.
<i>Loke 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak danych dla wnioskowanej interwencji tj. RYW 2,5 mg bid.	Loke Y.K., Pradhan S., Yeong J.K., Kwok C.S. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. Br J Clin Pharmacol. 2014 Oct;78(4):707-17.
<i>Lopes 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Nieodpowiednia dawka RYW tj. ≥ 10 mg.	Lopes R.D., Steffel J., Di Fusco M., i in. Effectiveness and Safety of Anticoagulants in Adults with Non-valvular Atrial Fibrillation and Concomitant Coronary/Peripheral Artery Disease. Am J Med. 2018 Sep;131(9):1075-1085.e4.
<i>Lopes 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak danych dla wnioskowanej interwencji tj. RYW 2,5 mg bid.	Lopes R.D., Thomas L., Di Fusco M., i in. Clinical and Economic Outcomes Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With Coronary Artery Disease and/or Peripheral Artery Disease. Am J Cardiol. 2021 Jun 1;148:69-77.
<i>Maan 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny. Do analizy, zgodnie z kryteriami PICOS, włączano jedynie publikacje w których wyodrębniono wnioski dla badanej interwencji (RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę) w rozpatrywanej populacji docelowej.	Maan A., Padmanabhan R., Shaikh A.Y., i in. Newer anticoagulants in cardiovascular disease: a systematic review of the literature. Cardiol Rev. 2012 Sep-Oct;20(5):209-21.
<i>Mainbourg 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny. Nie wyodrębniono wniosków dla RYW 2,5 mg w populacji docelowej. Do analizy, zgodnie	Mainbourg S., Cucherat M., Provencher S., i in. META-EMBOL group. Twice- or Once-Daily Dosing of Direct Oral Anticoagulants, a systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2021 Jan;197:24-32.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		z kryteriami PICOS, włączano jedynie publikacje w których wyodrębniono wnioski dla badanej interwencji (RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę) w rozpatrywanej populacji docelowej.	
<i>Mak 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Meta-analiza do której włączono badania dot. m.in. profilaktyki ŻChZZ u chorych poddawanych operacjom biodra lub kolana (13 badań), leczenia osób z ŻChZZ (5 badań), zapobiegania zdarzeniom zatorowym u chorych z AF (6 badań) oraz leczenia chorych na OZW (4 badania). Nie wyodrębniono wniosków dla RYW w dawce 2,5 mg w populacji docelowej.	Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: A meta-analysis of large randomised trials BMJ Open (2012) 2:5 Article Number: e001592.
<i>Mant 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz.	Mant J. Rivaroxaban plus aspirin, compared with aspirin alone, reduced cardiovascular events in patients with stable peripheral or carotid artery disease, but increased the risk of major bleeding BMJ Evid Based Med. 2018 Oct;23(5):191-192.
<i>McClure 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	McClure G.R., Kaplovitch E., Narula S., i in. Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Vascular Disease: a Review of Implementation Strategies and Management of Common Clinical Scenarios. Curr Cardiol Rep. 2019 Aug 30;21(10):115.
<i>McClure 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	McClure G.R., Chan N., Kaplovitch E., i in. Prevention and Management of Urgent/Emergent Limb Ischemia. Curr Cardiol Rep. 2021 Mar 11;23(5):41
<i>Mekaj 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Mekaj Y.H., Mekaj A.Y., Duci S.B., Miftari E.I. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. Ther Clin Risk Manag. 2015 Jun 24;11:967-77
<i>Mo 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny. W przypadku większości analizowanych przez autorów publikacji, nie zostało rozróżnione dawkowanie 5 mg QD vs 2,5 mg bid. Zgodnie z publikacją <i>Mo 2019</i> RYW 2,5 mg bid stosowano	Mo Y., Yeh E.J., Yam F.K. The safety of direct oral anticoagulants with P2Y12 inhibitors: A systematic review and meta-analysis of clinical trials P and T (2019) 44:10 (619-627).

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		wyłącznie w badaniu <i>PIONEER AF-PCI</i> , do którego włączeni byli chorzy na AF po PCI (populacja niezgodna z PICOS).	
<i>Moayyedi 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Analiza wyników badania <i>COMPASS</i> po zakończeniu fazy dot. oceny RYW. Analizowano wyniki dla porównania pantoprazol 40 mg vs placebo.	Moayyedi P., Eikelboom J.W., Bosch J., i in. <i>COMPASS</i> Investigators. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. <i>Gastroenterology</i> . 2019 Sep;157(3):682-691.e2
<i>Moayyedi 2019a</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie analizujące bezpieczeństwo inhibitorów pompy protonowej.	Moayyedi P., Eikelboom J.W., Bosch J., i in. <i>COMPASS</i> Investigators. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Gastroenterology</i> . 2019 Aug;157(2):403-412.e5.
<i>Mont 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mont L., Marín F., Dalmau F.G., i in. Clinical development of rivaroxaban: emerging new clinical evidences? <i>Future Cardiol</i> . 2015 Sep;11(5):565-83.
<i>Monzo 2024</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza dodatkowa do badania <i>COMMANDER HF</i> . Włączono wyłącznie chorych, dla których dostępne były pomiary dla 3 składników modelu ryzyka udaru mózgu wg analizy Kondo i in. Celem analizy była ocena, jak model ryzyka opracowany przez Kondo i in., w porównaniu z oceną ryzyka opartą na D-dimerach, będzie skuteczny w przewidywaniu ryzyka udaru mózgu i szacowaniu korzyści z niskiej dawki rywaroksabanu w populacji chorych z badania <i>COMMANDER HF</i> .	Monzo L., Girerd N., Ferreira J., i in. High Risk of Stroke in Patients With Worsening Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, Coronary Heart Disease and Sinus Rhythm: Risk Prediction Score Analysis From the <i>COMMANDER HF</i> Trial. <i>J Card Fail</i> . 2024 Apr;30(4):618-623.
<i>Moore 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Moore K.T., Wong P., Zhang L., i in. Influence of age on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of rivaroxaban. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2018 Dec;34(12):2053-2061.
<i>Morrison 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Morrison J.T., Hsia J., Bonaca M.P. Medical Therapy for Secondary Prevention of Atherothrombotic Events in Peripheral Artery Disease. <i>Heart Int</i> . 2021 Jul 21;15(1):14-19.
<i>Morrison 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	List badawczy.	Morrison J.T., Canonico M.E., Anand S.S., i in. Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Peripheral Artery Disease Undergoing Lower

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Extremity Revascularization With and Without Concomitant Coronary Artery Disease: Insights From <i>VOYAGER PAD</i> . <i>Circulation</i> . 2024 May 7;149(19):1536-1539.
<i>Nicholls 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Nicholls S.J., Nelson A.J. Rivaroxaban With or Without Aspirin for the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Clinical Implications of the <i>COMPASS</i> Trial. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> . 2019 Aug;19(4):343-348.
<i>Ntaios 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja do badania <i>NAVIGATE-ESUS</i> . Nieodpowiednia dawka RYW tj. 15 mg.	Ntaios G., Swaminathan B., Berkowitz S.D., i in. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Aspirin in Embolic Stroke of Undetermined Source and Carotid Atherosclerosis. <i>Stroke</i> . 2019 Sep;50(9):2477-2485.
<i>Olivier 2016</i>	Niewłaściwe interwencja	Nieodpowiednia dawka tj. RYW 10-15 mg.	Olivier C.B., Weik P., Meyer M., i in. Dabigatran and rivaroxaban do not affect AA- and ADP-induced platelet aggregation in patients receiving concomitant platelet inhibitors. <i>J Thromb Thrombolysis</i> . 2016 Aug;42(2):161-6.
<i>Parascandolo 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Parascandolo E., Eisen A. Aspirin and low-dose rivaroxaban - the dual pathway concept in patients with stable atherosclerotic disease: a comprehensive review. <i>Expert Rev Cardiovasc Ther</i> . 2020 Sep;18(9):577-585.
<i>Parker 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Parker W.A.E., Gorog D.A., Geisler T., i in. Prevention of stroke in patients with chronic coronary syndromes or peripheral arterial disease. <i>Eur Heart J Suppl</i> . 2020 Dec 6;22(Suppl M):M26-M34.
<i>Parvar 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Parvar S.L., Fitridge R., Dawson J., Nicholls S.J. Medical and lifestyle management of peripheral arterial disease. <i>J Vasc Surg</i> . 2018 Nov;68(5):1595-1606.
<i>Passacquale 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Passacquale G., Sharma P., Perera D., Ferro A. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease: Current status and future directions. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2022 Jun;88(6):2686-2699.
<i>Patrono 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Patrono C. Fighting residual cardiovascular risk in stable patients with atherosclerotic vascular disease: <i>COMPASS</i> in context <i>Cardiovasc Res</i> . 2017 Dec 1;113(14):e61-e63
<i>Perera 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>COMPASS</i> , przedstawiająca punkty końcowe związane z udarami z podziałem na wyszczególnione	Perera KS, Ng KKH, Nayar S, i in. Association Between Low-Dose Rivaroxaban With or Without Aspirin and Ischemic Stroke Subtypes: A

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		przyczyny. W analizie uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe w ocenie wnioskowanej populacji.	Secondary Analysis of the COMPASS Trial. JAMA Neurol. 2020 Jan 1;77(1):43-48.
<i>Perez 2013</i>	Niewłaściwa populacja	Populacja chorych z AF gdzie stosowany jest RYW w dawce ≥ 10 mg.	Perez A., Eraso L.H., Merli G.J. Implications of new anticoagulants in primary practice. Int J Clin Pract. 2013 Feb;67(2):139-56.
<i>Piccini 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Piccini J.P., Patel M.R., Mahaffey K.W., i in. Rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. Expert Opin Investig Drugs. 2008 Jun;17(6):925-37.
<i>Pogosova 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	List badawczy.	Pogosova N., Bosch J., Bhatt D.L., i in. Rivaroxaban 2.5 mg Twice Daily Plus Aspirin Reduces Venous Thromboembolism in Patients With Chronic Atherosclerosis. Circulation. 2022 Jun 21;145(25):1875-1877.
<i>Pomero 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Pomero F., Dentali F., Mumoli N., i in. The continuous challenge of antithrombotic strategies in diabetes: focus on direct oral anticoagulants. Acta Diabetol. 2019 Dec;56(12):1247-1258.
<i>Pomozi 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny. W przeglądzie nie przedstawiono wniosków dla RYW stosowanego w dawce 2,5 mg bid w analizowanej populacji docelowej.	Pomozi E., Nagy R., Fehérvári P., i in. Direct Oral Anticoagulants as the First Choice of Anticoagulation for Patients with Peripheral Artery Disease to Prevent Adverse Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cardiovasc Dev Dis. 2023 Feb 3;10(2):65.
<i>Poredos 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Poredos P., Antignani P.L., Blinc A., i in. Do we have a unified consensus on antithrombotic management of PAD? Int Angiol. 2021 Jun;40(3):229-239.
<i>Qadura 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania COMPASS, w której analizowano wyniki w podgrupach wyodrębnionych z uwagi na wartość ciśnienia skurczowego. W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe w ogólnej populacji chorych oraz w podgrupach istotnych w ocenie wnioskowanej populacji.	Qadura M., Syed MH, Anand S, i in. The predictive value of interarm systolic blood pressure differences in patients with vascular disease: Sub-analysis of the COMPASS trial. Atherosclerosis. 2023 May;372:41-47.
<i>Rai 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Rai V., Balters M.W., Agrawal D.K. Factors IX, XI, and XII: potential therapeutic targets for anticoagulant therapy in atherothrombosis. Rev Cardiovasc Med. 2019 Dec 30;20(4):245-253.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Ramacciotti 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Ramacciotti E., Weitz J.I. Rivaroxaban plus aspirin for cardiovascular protection: Rationale for the vascular dose and dual pathway inhibition. <i>Thromb Res.</i> 2019 Dec;184:44-49.
<i>Reiffel 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Reiffel J.A., Weitz J.I., Reilly P., i in. Cardiac Safety Research Consortium presenters and participants. NOAC monitoring, reversal agents, and post-approval safety and effectiveness evaluation: A cardiac safety research consortium think tank. <i>Am Heart J.</i> 2016 Jul;177:74-86.
<i>Rivera-Caravaca 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Rivera-Caravaca J.M., Camelo-Castillo A., Ramírez-Macías I., i in. Antithrombotic Therapy in Patients with Peripheral Artery Disease: A Focused Review on Oral Anticoagulation. <i>Int J Mol Sci.</i> 2021 Jul 1;22(13):7113.
<i>Robertson 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, do którego nie zostały włączone badania dot. RYW 2,5 mg bid.	Robertson L., Yeoh S.E., Ramli A. Secondary prevention of recurrent venous thromboembolism after initial oral anticoagulation therapy in patients with unprovoked venous thromboembolism <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2017, 12, John Wiley & Sons, Ltd, 1465-1858
<i>Rocha 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Rocha B.M.L., da Cunha G.J.L., Aguiar C.M.T. A narrative review of low-dose rivaroxaban in patients with atherothrombotic cardiovascular disease: vascular protection beyond anticoagulation. <i>Cardiovasc Diagn Ther.</i> 2021 Feb;11(1):130-141.
<i>Rockhold 2024</i>	Niewłaściwa interwencja	Chorzy byli wykluczani, jeśli przy wypisie przepisywano im RYW 2,5 mg bid.	Rockhold M., Kunkel L., Lacoste J.L., i in. Comparison of direct oral anticoagulants and warfarin in chronic limb-threatening ischemia. <i>J Vasc Surg.</i> 2024 Jun;79(6):1466-1472.e1.
<i>Rogers 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza dodatkowa do badania VOYAGER PAD. W publikacji opisano projekt i metody pracy laboratorium angiograficznego opartego na cewniku w badaniu VOYAGER-PAD, populację objętą badaniem oraz podstawowe dane anatomiczne.	Rogers R., Herold J., Govsyeyev N., i in., Methods, design, and initial results of an angiographic core lab from VOYAGER-PAD. <i>Vasc Med.</i> 2024 Apr;29(2):143-152.
<i>Rupprecht 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Rupprecht H.J., Blank R. Clinical pharmacology of direct and indirect factor Xa inhibitors. <i>Drugs.</i> 2010 Nov 12;70(16):2153-70.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Russo 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne przeprowadzone na grupie ok. 50 chorych. Zgodnie z PICOS wykluczano badania, w których uczestniczyło poniżej 250 chorych (spełniających kryteria włączenia do analizy) w grupie.	Russo V., Fabiani D., Leonardi S., i in. Dual Pathway Inhibition with Rivaroxaban and Aspirin Reduces Inflammatory Biomarkers in Atherosclerosis. J Cardiovasc Pharmacol. 2023 Feb 1;81(2):129-133
<i>Rybak 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Rybak I., Ehle M., Buckley L., Fanikos J. Efficacy and safety of novel anticoagulants compared with established agents Therapeutic Advances in Hematology (2011) 2:3 (175-195).
<i>Rymer 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania VOYAGER PAD. Analiza wyników badania w podgrupie chorych poddanych rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej.	Rymer J., Anand S., Sebastian Debus E., Haskell L., Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin Alone After Endovascular Revascularization for Symptomatic PAD: Insights From VOYAGER PAD. Circulation. 2023 Dec 12;148(24):1919-1928.
<i>Samama 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Samama M.M., Gerotziapas G.T. Newer anticoagulants in 2009 J Thromb Thrombolysis. 2010 Jan;29(1):92-104.
<i>Sanmartin 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Sanmartín M., Bellmunt S., Cosín-Sales J., i in. Role of rivaroxaban in the prevention of atherosclerotic events. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019 Aug;12(8):771-780.
<i>Sardar 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza nie przedstawia wyników z podziałem na dawki. Populacja: profilaktyka przeciwzakrzepowa po operacji stawu biodrowego, profilaktyka przeciwzakrzepowa po operacji kolana, leczenie ostrej ŻChZZ lub zatorowości płucnej, przedłużone leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, profilaktyka zatorowości/udaru w AF czy profilaktyka przeciwzakrzepowa u osób chorych. Wyniki przedstawiono łącznie dla RYW, nie wyodrębniono wyników dla RYW 2,5 mg bid.	Sardar P., Chatterjee S., Lavie C.J., i in. Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. Int J Cardiol. 2015 Jan 20;179:279-87.
<i>Savonitto 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Savonitto S., Pelizzoli S., Selva A.M. Rivaroxaban in patients with ischaemic chronic cardiomyopathy and obstructive peripheral arterial disease: rationale for treatment and results. Eur Heart J Suppl. 2020 Jun;22(Suppl E):E137-E141.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Scotti 2019	Niewłaściwa populacja	Populacja: chorzy z urazem głowy. Brak danych jaka dawka RYW. Brak danych wyodrębnionych dla chorych stosujących RYW, analizowano dane łącznie dla DOAC.	Scotti P., Séguin C., Lo B.W.Y., i in. Antithrombotic agents and traumatic brain injury in the elderly population: hemorrhage patterns and outcomes. J Neurosurg. 2019 Jul 5;133(2):486-495
Sennesael 2015	Niewłaściwa metodyka	Opinia.	Sennesael A.L., Dogné J.M., Spinewine A. Optimizing the Safe Use of Direct Oral Anticoagulants in Older Patients: A Teachable Moment. JAMA Intern Med. 2015 Oct;175(10):1608-9.
Shanker 2019	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Shanker A., Bhupathi V. Secondary Prevention with Antithrombotic Therapies in Stable Ischemic Heart Disease Patients: a Review. Curr Cardiol Rep. 2019 May 18;21(7):56.
Shantsila 2016	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie nie przedstawiono wniosków dla RYW stosowanego w dawce 2,5 mg bid w analizowanej populacji docelowej.	Shantsila E., Lip G.Y. Antiplatelet versus anticoagulation treatment for patients with heart failure in sinus rhythm. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 15;9(9):CD003333.
Sharma 2023	Niewłaściwe punkty końcowe	Dodatkowa publikacja do badania <i>COMMANDER HF</i> . Wyniki dla chorych analizowanych wg obecności cukrzycy w chwili włączenia do badania (do analizy włączono publikację <i>Mehra 2019</i> w której umieszczono analizę wyników chorych podzielonych wg <i>CHA2DS2-VASc</i> , w której jednym z analizowanych czynników jest obecność cukrzycy).	Sharma A., Caldeira D., Razaghizad A, i in. Cardiovascular effects of rivaroxaban in heart failure patients with sinus rhythm and coronary disease with and without diabetes: a retrospective international cohort study from <i>COMMANDER HF</i> . BMJ Open. 2023 Aug 11;13(8):e068865.
Sheth 2022	Niewłaściwa interwencja	Chorzy nie stosowali jako interwencji RYW.	Sheth M.S., Yu B., Chu A., i in. Eligibility and Implementation of Rivaroxaban for Secondary Prevention of Atherothrombosis in Clinical Practice-Insights From the <i>CANHEART</i> Study. J Am Heart Assoc. 2022 Dec 20;11(24):e026553.
Shyamkumar 2021	Niewłaściwa metodyka	Cel przeglądu: ustalenie, czy korzyści w zakresie śmiertelności w przypadku leczenia skojarzonego w badaniu <i>COMPASS</i> najlepiej można wytłumaczyć większą mocą statystyczną lub korzystniejszym profilem skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z innymi schematami ocenianymi u chorych z	Shyamkumar K., Hirsh J., Bhagirath V.C., i in. Mortality benefit in the <i>COMPASS</i> trial: is it related to superior statistical power or better efficacy and safety? Future Cardiol. 2021 Jan;17(1):175-182.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		przewlekłą objawową miażdżycą. W przeglądzie nie przedstawiono wniosków dla RYW stosowanego w dawce 2,5 mg bid w analizowanej populacji docelowej.	
<i>Sorbets 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Sorbets E., Steg P.G. Direct-acting Anticoagulants in Chronic Coronary Syndromes European Cardiology Review (2020) 15 Article Number: e10.
<i>Sumaya 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Sumaya W., Geisler T., Kristensen S.D., Storey R.F. Dual Antiplatelet or Dual Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in High-Risk Patients with Stable Coronary Artery Disease? Thromb Haemost. 2019 Oct;119(10):1583-1589.
<i>Symons 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Symons G. Anticoagulation: where have we come from and where are we going? The evidence for and against novel anticoagulants. S Afr Med J. 2014 Feb;104(2):143-6.
<i>Szapáry 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Do analizy, zgodnie z kryteriami PICOS, włączano jedynie publikacje w których wyodrębniono wnioski dla badanej interwencji (RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę) w rozpatrywanej populacji docelowej.	Szapáry L., Tornoyos D., Kupó P., i in. Combination of antiplatelet and anticoagulant therapy, component network meta-analysis of randomized controlled trials Front Cardiovasc Med. 2022 Dec 8;9:1036609.
<i>Tahir 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Do analizy, zgodnie z kryteriami PICOS, włączano jedynie publikacje w których wyodrębniono wnioski dla badanej interwencji (RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę) w rozpatrywanej populacji docelowej.	Tahir F., Riaz H., Riaz T., i in. The new oral anti-coagulants and the phase 3 clinical trials - a systematic review of the literature. Thromb J. 2013 Sep 3;11(1):18.
<i>Testa 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Komentarz.	Testa A., Morello A., Corcione N., Biondi-Zoccai G. Dual Pathway Inhibition of Coagulation and Inflammation With Rivaroxaban: A New Therapy Paradigm Against Atherosclerosis. J Cardiovasc Pharmacol. 2023 Feb 1;81(2):117-119.
<i>Thomas 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Do analizy, zgodnie z kryteriami PICOS, włączano jedynie publikacje w których wyodrębniono wnioski dla badanej interwencji (RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę) w rozpatrywanej populacji docelowej.	Thomas T.F., Ganetsky V., Spinler S.A. Rivaroxaban: an oral factor Xa inhibitor. Clin Ther. 2013 Jan;35(1):4-27.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Toschi 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Toschi V., Lettino M. Inhibitors of propagation of coagulation: factors V and X. Br J Clin Pharmacol. 2011 Oct;72(4):563-80.
<i>Tsoumas 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	Brak wyników dla RYW 2,5 mg bid.	Tsoumas I., Oz A., Lampropoulos K. Optimal Anticoagulation on TAVI Patients Based on Thrombotic and Bleeding Risk and the Challenge Beyond: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Probl Cardiol. 2023 Jun;48(6):101632.
<i>Turpie 2008</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Turpie A.G. The top 4 advances in antithrombotic care in the last year. Thromb Res. 2008;123 Suppl 1:S2-6.
<i>Turpie 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Turpie A.G.G. Advances in oral anticoagulation treatment: The safety and efficacy of rivaroxaban in the prevention and treatment of thromboembolism Therapeutic Advances in Hematology (2012) 3:5 (309-323).
<i>Ullah 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Wyniki są przedstawione ogólnie dla porównania monoterapia vs terapia w skojarzeniu. Brak danych wyszczególnionych dla RYW 2,5 mg bid.	Ullah W., Sattar Y., Shaukat M., Fischman D.L. Safety and efficacy of anticoagulant monotherapy in atrial fibrillation and stable coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2020 Nov;81:54-59.
<i>Uyhazi 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Wykonano porównanie dla interwencji dabigatran/RYW z warfaryną, brak porównania dot. wnioskowanej interwencji.	Uyhazi K.E., Miano T., Pan W., VanderBeek B.L. Association of Novel Oral Anti-thrombotics With the Risk of Intraocular Bleeding. JAMA Ophthalmol. 2018 Feb 1;136(2):122-130.
<i>van Es 2014</i>	Niewłaściwa interwencja	W badaniach włączonych do analizy RYW podawano w innej dawce niż 2,5 mg (20 mg) / Metaanaliza bez przeglądu systematycznego.	van Es N., Coppens M., Schulman S., i in. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. Blood. 2014 Sep 18;124(12):1968-75
<i>van Es 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	van Es N., De Caterina R., Weitz J.I. Reversal agents for current and forthcoming direct oral anticoagulants. Eur Heart J. 2023 May 21;44(20):1795-1806.
<i>Vanassche 2022</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza do badania COMPASS. Oceniano skuteczność wg liczby stosowanych leków CV i chorób współistniejących.	Vanassche T., Verhamme P., Anand S.S., i in. Low-dose rivaroxaban plus aspirin in patients with polypharmacy and multimorbidity: an analysis from the COMPASS trial. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022 Aug 11;8(5):462-473.
<i>Verheugt 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Verheugt F.W. Anticoagulant management in the cardiovascular setting. Fundam Clin Pharmacol. 2012 Feb;26(1):11-5.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Verma 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Verma S., Eikelboom J.W., Al-Omran M., i in. Life and limb protection with dual anti-thrombotic pathway inhibition: COMPASS ushers in a new day in atherothrombotic risk reduction. <i>Med.</i> 2021 Mar 12;2(3):233-242.
<i>Wang 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla analizowanej interwencji w rozpatrywanej populacji docelowej.	Wang X., Ouyang M., Yang J., i in. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2021 Oct 22;10(10):CD000024.
<i>Wang 2023</i>	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączono badań dla analizowanej interwencji w rozpatrywanej populacji docelowej. Analizowano wyniki dla RYW w dawce 10 mg lub wyższej	Wang X., Ma Y., Hui X., i in. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2023 Apr 14;4(4):CD010956.
<i>Weitz 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Weitz J.I. Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants. <i>Thromb Res.</i> 2011 Jan;127 Suppl 2:S5-S12.
<i>Weitz 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Weitz J.I., Angiolillo D.J., Geisler .T, Heitmeier S. Dual Pathway Inhibition for Vascular Protection in Patients with Atherosclerotic Disease: Rationale and Review of the Evidence. <i>Thromb Haemost.</i> 2020 Aug;120(8):1147-1158.
<i>Wheeler 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe.	Wheeler M., Chan N., Eikelboom J. Rivaroxaban for the prevention of major adverse cardiovascular events in patients with coronary or peripheral artery disease. <i>Future Cardiol.</i> 2020 Nov;16(6):597-611.
<i>Willems 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu uczestniczyło 159 chorych. Zgodnie z PICOS wykluczano badania, w których uczestniczyło poniżej 250 chorych (spełniających kryteria włączenia do analizy) w grupie.	Willems L.H., Thijssen D.H.J., Groh L.A., i in. Dual pathway inhibition as compared to acetylsalicylic acid monotherapy in relation to endothelial function in peripheral artery disease, a phase IV clinical trial. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2022 Oct 6;9:979819. doi: 10.3389/fcvm.2022.979819.
<i>Xie 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Do analizy, zgodnie z kryteriami PICOS, włączano jedynie publikacje w których wyodrębniono wnioski dla badanej interwencji (RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę) w rozpatrywanej populacji docelowej.	Xie C., Hang Y., Zhu J., i in. Benefit and risk of adding rivaroxaban in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. <i>Clin Cardiol.</i> 2021 Jan;44(1):20-26. doi: 10.1002/clc.23514.
<i>Xie 2021a</i>	Niewłaściwa metodyka	Do analizy, zgodnie z kryteriami PICOS, włączano jedynie publikacje w których wyodrębniono wnioski dla badanej interwencji	Xie S., Chen J., Xiong G., i in. The efficacy and safety of rivaroxaban in coronary artery disease patients with heart failure and sinus rhythm: a

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		(RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę) w rozpatrywanej populacji docelowej.	systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2021 Oct;77(10):1485-1494.
<i>Yasuda 2019</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie <i>AFIRE</i> , do którego włączani byli chorzy na AF, przyjmujący RYW w dawce 10/15 mg.	Yasuda S., Kaikita K., Akao M., i in. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. N Engl J Med. 2019 Sep 19;381(12):1103-1113.
<i>Yoshimura 2017</i>	Niewłaściwa populacja	Brak informacji dot. dawkowania analizowanych interwencji. Populacja: abłacja cewnikowa w przypadku migotania przedsionków	Yoshimura A., Iriki Y., Ichiki H., i in. Evaluation of safety and efficacy of periprocedural use of rivaroxaban and apixaban in catheter ablation for atrial fibrillation J Cardiol. 2017 Jan;69(1):228-235.
<i>Yuan 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Do analizy, zgodnie z kryteriami PICOS, włączano jedynie publikacje w których wyodrębniono wnioski dla badanej interwencji (RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę) w rozpatrywanej populacji docelowej.	Yuan J. 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. BMC Pharmacol Toxicol. 2018 May 2;19(1):19.
<i>Zheng 2024</i>	Niewłaściwa interwencja	We wszystkich włączonych badaniach RYW był stosowany w dawce 10 mg.	Zheng X., Nong L., Song Y., i in.. Comparison of efficacy and safety between aspirin and oral anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis after major orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials Front Pharmacol. 2024 Jan 8;14:1326224.

15.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Abrams 2020	Abrams D., Montesi S.B., Moore S.K.L., i in., Powering Bias and Clinically Important Treatment Effects in Randomized Trials of Critical Illness. <i>Crit Care Med.</i> 2020; 48(12):1710-1719
Analiza Problemu Decyzyjnego Mibrex®	MAHTA, Analiza Problemu Decyzyjnego, Mibrex® (rywaroksaban) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, Warszawa 2024
Anand 2022	Anand S., Hiatt W., Dyal L., Low-dose rivaroxaban and aspirin among patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of the COMPASS and VOYAGER trials. <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2022 May 5;29(5):e181-e189
Bauersachs 2019	Bauersachs R., Zeymer U., Briere J.-B., i in., Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review, „Cardiovascular Therapeutics” (2019)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
Cranston 2017	Cranston J.S., Kaplan B.D., Saver J.L., Minimal Clinically Important Difference for Safe and Simple Novel Acute Ischemic Stroke Therapies, <i>Stroke.</i> 2017;48:2946-2951
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
ESC 2019	Knuuti J., Wijns W., Saraste A., i in. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). Zeszyty edukacyjne. <i>Kardiologia polska.</i> 1/2020.
Formularz NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 27.10.2024 r.)
Gibson 2018	Gibson C., Levitan B., Gibson W., Fatal or Irreversible Bleeding and Ischemic Events With Rivaroxaban in Acute Coronary Syndrome, <i>J Am Coll Cardiol</i> 2018; 72:129–36
Gomez 2014	Gomez G., Gómez-Mateu M., Dafni U., Informed Choice of Composite End Points in Cardiovascular Trials, „Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes” 7/1 (2014)
Hicks 2018	Hicks K.A., Mahaffey K.W., Mehran R., i in., 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials, <i>Circulation</i> 2018; 137:961-972
Higgins 2019	Higgins J., Savović J., Page M., Sterne J., Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) SHORT VERSION (CRIBSHEET), Version of 22 August 2019, 1-24
Higgins 2023	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023 (data dostępu: 29.10.2024 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Li 2019	Li S., Peng Y., Wang X., i in., Cardiovascular events and death after myocardial infarction or ischemic stroke in an older Medicare population. <i>Clin Cardiol.</i> 2019; 42(3):391-399

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Lin 2020	Lin C.J., Saver J.L., The Minimal Clinically Important Difference for Achievement of Substantial Reperfusion With Endovascular Thrombectomy Devices in Acute Ischemic Stroke Treatment. <i>Front. Neurol.</i> 11:524220
Malakar 2019	Malakar A.Kr., Choudhury D., Halder B., i in., A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics, „ <i>Journal of Cellular Physiology</i> ” 234/10 (2019)
Nordanstig 2023	Nordanstig J., Behrendt C.A., Bradbury A.W., i in. Peripheral arterial disease (PAD) – A challenging manifestation of atherosclerosis. <i>Preventive Medicine</i> 171 (2023) 107489
Obara 2018	Obara H., Matsubara K., Kitagawa Y., Acute Limb Ischemia, <i>Ann Vasc Dis</i> 2018; 11(4):443-448
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
PRISMA	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 27.10.2024 r.)
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C. Wells G.A. i in. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Towse 2010	Towse A., Net Clinical Benefit: The Art and Science of Jointly Estimating Benefits and Risks of Medical Treatment, <i>Value in Health</i> 2010; 13:S30-S32
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Zemaitis 2024	Zemaitis M.R., Boll J.M., Dreyer M.A., Peripheral Arterial Disease [w:] <i>StatPearls, Treasure Island (FL) 2024.</i> https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430745/ (data dostępu: 25.10.2024 r.)