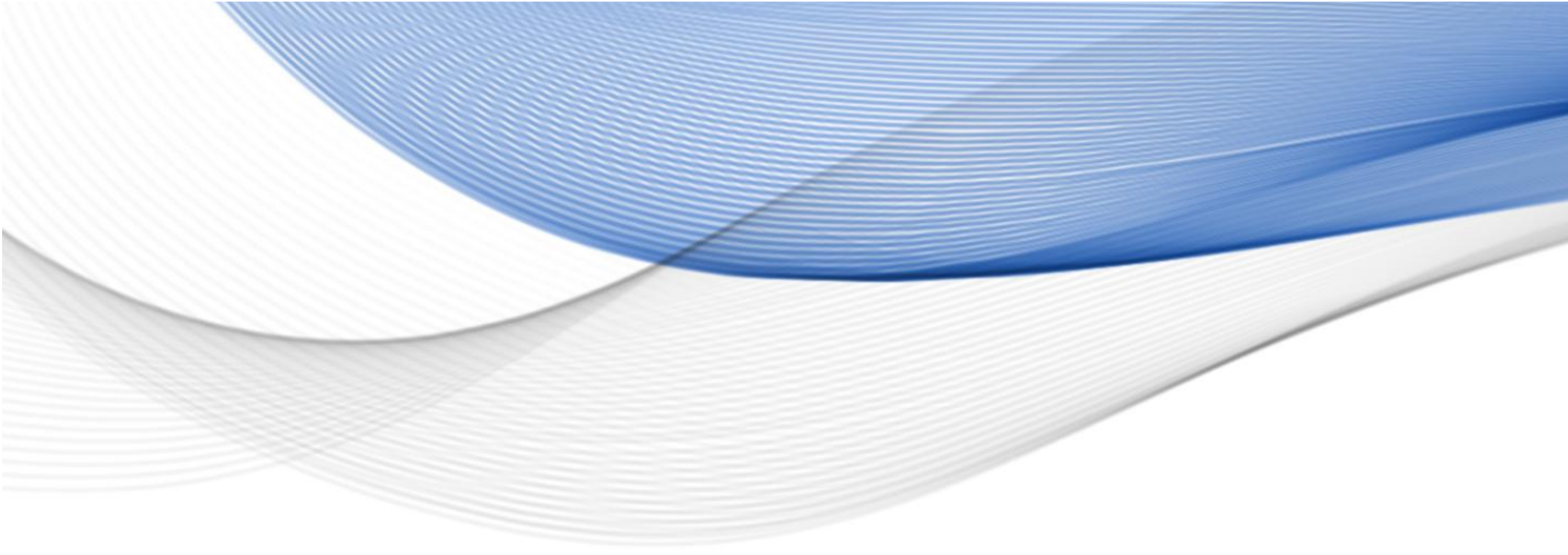




# Embavi® (apiksaban) w leczeniu pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, luty 2026

**Autorzy**

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

**Konsultacje**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A  
01-517 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

EGIS Polska Sp. z o.o.  
ul. Komitetu Obrony Robotników 45D  
02-146 Warszawa

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez EGIS Polska Sp. z o.o.

# Spis treści

|                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Wykaz skrótów i akronimów .....                                                            | 4         |
| Streszczenie .....                                                                         | 5         |
| <b>1 Cel pracy .....</b>                                                                   | <b>7</b>  |
| <b>2 Metodyka.....</b>                                                                     | <b>8</b>  |
| 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych .....                                         | 8         |
| 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia .....                                                 | 8         |
| 2.3 Strategia ekstrakcji danych.....                                                       | 10        |
| 2.4 Ocena jakości informacji.....                                                          | 11        |
| 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne) .....                 | 11        |
| 2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....                | 12        |
| <b>3 Wyniki przeglądu systematycznego.....</b>                                             | <b>13</b> |
| 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych ... | 13        |
| 3.1.1 Opracowania pierwotne .....                                                          | 13        |
| 3.1.2 Badania efektywności praktycznej.....                                                | 16        |
| 3.1.3 Opracowania wtórne .....                                                             | 18        |
| 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych .....                | 21        |
| 3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....                  | 48        |
| 3.4 Ocena jakości informacji.....                                                          | 55        |
| 3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....                                        | 60        |
| <b>4 Analiza wyników badań pierwotnych.....</b>                                            | <b>61</b> |
| 4.1 Skuteczność leczenia .....                                                             | 61        |
| 4.1.1 Apiksaban vs dabigatran.....                                                         | 61        |
| 4.1.2 Apiksaban vs rywaroksaban .....                                                      | 62        |
| 4.2 Profil bezpieczeństwa .....                                                            | 63        |
| 4.2.1 Apiksaban vs dabigatran.....                                                         | 63        |
| 4.2.2 Apiksaban vs rywaroksaban .....                                                      | 64        |
| <b>5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>                            | <b>65</b> |
| 5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports.....                    | 65        |
| 5.1.2 VigiAccess .....                                                                     | 66        |
| <b>6 Analiza wyników efektywności praktycznej .....</b>                                    | <b>68</b> |
| <b>7 Dyskusja i ograniczenia .....</b>                                                     | <b>89</b> |
| 7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki .....                                        | 89        |
| 7.2 Zidentyfikowane ograniczenia.....                                                      | 90        |
| 7.2.1 Ograniczenia analizy .....                                                           | 90        |
| 7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych .....                                                 | 91        |
| 7.3 Wyniki innych analiz .....                                                             | 91        |

|                  |                                                                                                            |            |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 7.4              | Siła dowodów .....                                                                                         | 92         |
| <b>8</b>         | <b>Wnioski .....</b>                                                                                       | <b>94</b>  |
| <b>Aneks 1.</b>  | <b>Strategia przeszukiwania baz danych .....</b>                                                           | <b>95</b>  |
|                  | Identyfikacja opracowań pierwotnych .....                                                                  | 95         |
|                  | Identyfikacja badań efektywności praktycznej .....                                                         | 96         |
|                  | Identyfikacja opracowań wtórnych .....                                                                     | 98         |
| <b>Aneks 2.</b>  | <b>Prace włączone do opracowania .....</b>                                                                 | <b>100</b> |
|                  | Badania pierwotne .....                                                                                    | 100        |
|                  | Badania efektywności praktycznej .....                                                                     | 100        |
|                  | Opracowania wtórne .....                                                                                   | 102        |
| <b>Aneks 3.</b>  | <b>Prace wykluczone z opracowania .....</b>                                                                | <b>104</b> |
|                  | Badania pierwotne .....                                                                                    | 104        |
|                  | Badania efektywności praktycznej .....                                                                     | 108        |
|                  | Opracowania wtórne .....                                                                                   | 110        |
| <b>Aneks 4.</b>  | <b>Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych .....</b>                                               | <b>119</b> |
|                  | clinicaltrials.gov .....                                                                                   | 119        |
|                  | clinicaltrialsregister.eu .....                                                                            | 121        |
| <b>Aneks 5.</b>  | <b>Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych .....</b> | <b>122</b> |
| <b>Aneks 6.</b>  | <b>Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>                              | <b>129</b> |
| <b>Aneks 7.</b>  | <b>Przyczyny nieukończenia badania .....</b>                                                               | <b>132</b> |
| <b>Aneks 8.</b>  | <b>Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania .....</b>                             | <b>133</b> |
| <b>Aneks 9.</b>  | <b>Podsumowanie metodyki badań .....</b>                                                                   | <b>135</b> |
| <b>Aneks 10.</b> | <b>Ocena ryzyka błędu systematycznego .....</b>                                                            | <b>137</b> |
| <b>Aneks 11.</b> | <b>Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2 .....</b>                                                  | <b>142</b> |
| <b>Aneks 12.</b> | <b>Ocena jakości badań efektywności praktycznej wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS) .....</b>            | <b>163</b> |
| <b>Aneks 13.</b> | <b>Formularze ekstrakcji danych .....</b>                                                                  | <b>164</b> |
| <b>Aneks 14.</b> | <b>Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....</b>            | <b>165</b> |
| <b>Aneks 15.</b> | <b>Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych .....</b>                                     | <b>170</b> |
|                  | Spis rysunków .....                                                                                        | 172        |
|                  | Spis tabel .....                                                                                           | 173        |
|                  | Bibliografia .....                                                                                         | 176        |

# Wykaz skrótów i akronimów

|        |                                                                                                                                                                              |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AF     | Migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i> )                                                                                                                    |
| ALT    | Aminotransferaza alaninowa                                                                                                                                                   |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                                                           |
| APD    | Analiza Problemu Decyzyjnego                                                                                                                                                 |
| AST    | Aminotransferaza asparaginianowa                                                                                                                                             |
| b.d.   | Brak danych                                                                                                                                                                  |
| ChPL   | Charakterystyka produktu leczniczego                                                                                                                                         |
| CI     | Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )                                                                                                                         |
| GGN    | Górna granica normy                                                                                                                                                          |
| GRADE  | System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation                                                                           |
| HR     | Ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i> )                                                                                                                                  |
| ITT    | populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )                                                                               |
| MD     | Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )                                                                                                                               |
| n.d.   | Nie dotyczy                                                                                                                                                                  |
| NICE   | Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence                                                                                                    |
| NIHR   | Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research                                                                                                |
| NNTB   | Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> ) |
| NNTH   | Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> ) |
| NVAF   | Migotanie przedsionków bez wad zastawkowych (ang. <i>non-valvular atrial fibrillation</i> )                                                                                  |
| OR     | Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )                                                                                                                                       |
| p      | Istotność statystyczna                                                                                                                                                       |
| PICOS  | Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i> )                                        |
| RCT    | Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i> )                                                                                 |
| RD     | Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )                                                                                                                                |
| SD     | Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )                                                                                                                     |
| SoF    | Summary of findings                                                                                                                                                          |

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu (Embavi®) w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe dane poddano syntezie ilościowej. Porównanie przeprowadzono poprzez porównanie pośrednie metodą Buchera. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

## Wyniki

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego wnioskowaną interwencję vs dabigatran i rywaroksaban. W związku z powyższym wykonano przegląd poszukując badań porównujących apiksaban, dabigatran lub riaroksaban vs warfaryna, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego. Podsumowując, do opracowania włączono 3 randomizowane badania kliniczne:

- badanie ARISTOTLE - porównanie apiksaban vs warfaryna,
- badanie RE-LY - porównanie dabigatran vs warfaryna,
- badanie ROCKET AF - porównanie rywaroksaban vs warfaryna.

Powyżej wymienione badania wykorzystano na użytek porównania pośredniego: apiksaban vs dabigatran i rywaroksaban, poprzez wspólny komparator: warfarynę.

W toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano 27 opracowań wtórnych oraz 27 publikacji dotyczących efektywności praktycznej, w ramach których oceniano wnioskowaną interwencję.

**Tab. 1. Podsumowanie wyników (GRADE SoF).**

| Punkt końcowy                   | Liczba uczestników (liczba badań) | Wyniki                                                                                                                                           | Ocena jakości (GRADE)                                                                             |
|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Skuteczność leczenia</b>     |                                   |                                                                                                                                                  |                                                                                                   |
| Udar lub zator systemowy        | 44 261 (3 RCT)                    | Apiksaban vs dabigatran:<br>OR (95% CI) - 1,20 (0,90; 1,59), p=0,2150<br>Apiksaban vs rywaroksaban:<br>OR (95% CI) - 1,01 (0,77; 1,32), p=0,9259 | <br>(wysoka) |
| Zawał mięśnia sercowego         | 44 442 (3 RCT)                    | Apiksaban vs dabigatran:<br>OR (95% CI) - 0,62 (0,41; 0,96), p=0,0326<br>Apiksaban vs rywaroksaban:<br>OR (95% CI) - 1,06 (0,75; 1,50), p=0,7418 | <br>(niska)  |
| Zgon z jakiegokolwiek przyczyny | 44 442 (3 RCT)                    | Apiksaban vs dabigatran:<br>OR (95% CI) - 1,01 (0,85; 1,21), p=0,9019<br>Apiksaban vs rywaroksaban:<br>OR (95% CI) - 1,07 (0,86; 1,34), p=0,5337 | <br>(niska)  |

| Punkt końcowy                                             | Liczba uczestników (liczba badań) | Wyniki                                                                                                                                           | Ocena jakości (GRADE)                                                                                |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bezpieczeństwo leczenia</b>                            |                                   |                                                                                                                                                  |                                                                                                      |
| Poważne krwawienie                                        | 44 474 (3 RCT)                    | Apiksaban vs dabigatran:<br>OR (95% CI) - 0,74 (0,61; 0,91), p=0,0040<br>Apiksaban vs rywaroksaban:<br>OR (95% CI) - 0,67 (0,55; 0,82), p=0,0001 | <br>(umiarkowana) |
| ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN | 43 878 (3 RCT)                    | Apiksaban vs dabigatran:<br>OR (95% CI) - 1,57 (0,67; 3,68), p=0,2961<br>Apiksaban vs rywaroksaban:<br>OR (95% CI) - 1,02 (0,51; 2,04), p=0,9524 | <br>(niska)       |

RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); GGN - główna granica normy; ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*).

## Wnioski

W ramach niniejszej analizy (porównanie pośrednie) wykazano porównywalną skuteczność terapii apiksabanem, dabigatranem lub rywaroksabanem w populacji dorosłych pacjentów w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca w zakresie podstawowych istotnych klinicznie punktów końcowych dla tej populacji tj. wystąpienia udaru lub zatoru systemowego oraz zgonu. Jednocześnie dane wskazują na możliwość niższego ryzyka powikłań krwotocznych związanych z leczeniem apiksabanem w porównaniu do terapii dabigatranem lub rywaroksabanem.

# 1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania apiksabanu (Embavi®) w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca.

Zamieszczony w Tab. 2 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Embavi].

**Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

| Kryterium            | Charakterystyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja (P)        | Dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka takimi jak wcześniejszy udar, przemijający napad niedokrwienności, wiek $\geq 75$ lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub zastoinowa niewydolność serca.                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Interwencja (I)      | Apiksaban (Embavi®) zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Komparator (C)       | <ul style="list-style-type: none"><li>• rywaroksaban,</li><li>• dabigatran,</li><li>• warfaryna (w celu wykonania porównania pośredniego).</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Efekty zdrowotne (O) | Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"><li>• udar lub zator systemowy,</li><li>• zawał mięśnia sercowego,</li><li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny.</li></ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"><li>• poważne krwawienie,</li><li>• ALT lub AST <math>&gt; 3 \times</math> GGN oraz bilirubina całkowita <math>&gt; 2 \times</math> GGN.</li></ul>                                                                                                                                                          |
| Typ badań (S)        | Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"><li>• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.</li></ul> Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none"><li>• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.</li></ul> Badania efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"><li>• jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li></ul> |



## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono w okresie 19.02 - 23.02.2026 roku.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

**Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.**

| Parametr              | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Populacja</b>      | Dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka takimi jak wcześniejszy udar, przemijający napad niedokrwienności, wiek $\geq 75$ lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub zastoinowa niewydolność serca                                                                                                                       | Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku.<br>Badania na zdrowych ochotnikach.<br>Populacja obejmująca wyłącznie populację azjatycką.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Interwencja</b>    | Apiksaban (Embavi®) (5 mg dwa razy na dobę lub 2,5 mg dwa razy na dobę)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Apiksaban podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Komparatory</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rywaroksaban (20 mg raz na dobę),</li> <li>• dabigatran (150 mg dwa razy na dobę),</li> <li>• warfaryna (w celu wykonania porównania pośredniego)</li> </ul>                                                                                                                                                                                            | Rywaroksaban i dabigatran podawane w innych dawkach niż zarejestrowane.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Punkty końcowe</b> | <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udar lub zator systemowy,</li> <li>• zawał mięśnia sercowego,</li> <li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne krwawienie,</li> <li>• ALT lub AST <math>&gt; 3 \times</math> GGN oraz bilirubina całkowita <math>&gt; 2 \times</math> GGN.</li> </ul> | Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Typ badań</b>      | <p>Badania randomizowane z grupą kontrolną.</p> <p>Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych).</p> <p>Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.</p>                                                                                                       | <p>Opisy przypadków.</p> <p>Odpowiedzi/komentarze na badania.</p> <p>Badania pogładowe.</p> <p>Badania retrospektywne.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p> |

**Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.**

| Parametr         | Kryteria włączenia                                   | Kryteria wykluczenia |
|------------------|------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Populacja</b> | Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych. |                      |

| Parametr       | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                  | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Interwencja    |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Komparatory    |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Punkty końcowe |                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Typ badań      | Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy. | Opracowania nieposiadające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).<br>Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii).<br>Odpowiedzi na badania.<br>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. |

Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

| Parametr       | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja      | Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Interwencja    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Komparatory    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Punkty końcowe | Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Typ badań      | Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne;</li> <li>retrospektywne;</li> <li>obserwacyjne;</li> <li>bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).</li> </ul> | Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo).<br>Opisy przypadków.<br>Prace pogładowe.<br>Odpowiedzi na badania.<br>Opracowania wtórne.<br>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. |

## 2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 13). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących

z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych\*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji).

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

## 2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,<sup>†</sup>
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

## 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriowych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane

---

\* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

† Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

## **2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)**

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. Wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH. Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio bezpieczeństwo interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio bezpieczeństwo leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

## 3 Wyniki przeglądu systematycznego

### 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

#### 3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii apiksabanem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych zidentyfikowano łącznie 515 publikacje (artykuły i abstrakty). Przegląd ten stanowi aktualizację opracowania Mai 2025 r. (data odcięcia: 31 sierpnia 2024 r.), dlatego diagram PRISMA (Rys. 1) przedstawia pełny proces selekcji z uwzględnieniem bazy referencyjnej:

1. Z 515 publikacji wstępnie ocenionych pod kątem zgodności z tematem, po zastosowaniu filtru daty publikacji od 01.09.2024 r. do dnia przeszukania wyeliminowano duplikaty i odrzucono prace przejrane na podstawie weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Następnie 7 pełnych tekstów poddano szczegółowej analizie.
2. Z 7 pełnych tekstów finalnie włączono 3 prace, które opisywały 3 RCT dotyczące zastosowania apiksabanu oraz technologii opcjonalnych tj. dabigatranu i rywaroksabanu w analizowanej populacji.

Zakres przeglądu rozszerzono o publikację Srivastava 2025 zidentyfikowaną na etapie oceny wymagań minimalnych, dotyczącą danych dla badań RCT. Każde z 35 badań włączonych do przeglądu poddano ocenie pod kątem zgodności z kryteriami włączenia i wykluczenia określonymi dla niniejszego opracowania (wszystkich badań włączonych do przeglądu było 43, jednak 8 badań dotyczyło porównania edoksaban vs warfaryna lub edoksaban vs VKA, który nie stanowi komparatora w niniejszej analizie).

Wykonano również przeszukiwanie uzupełniające z datą odcięcia 31.12.2025 r., ponieważ przeszukiwanie baz danych w AWA Poltixa wykonano do 30 grudnia 2025 r.

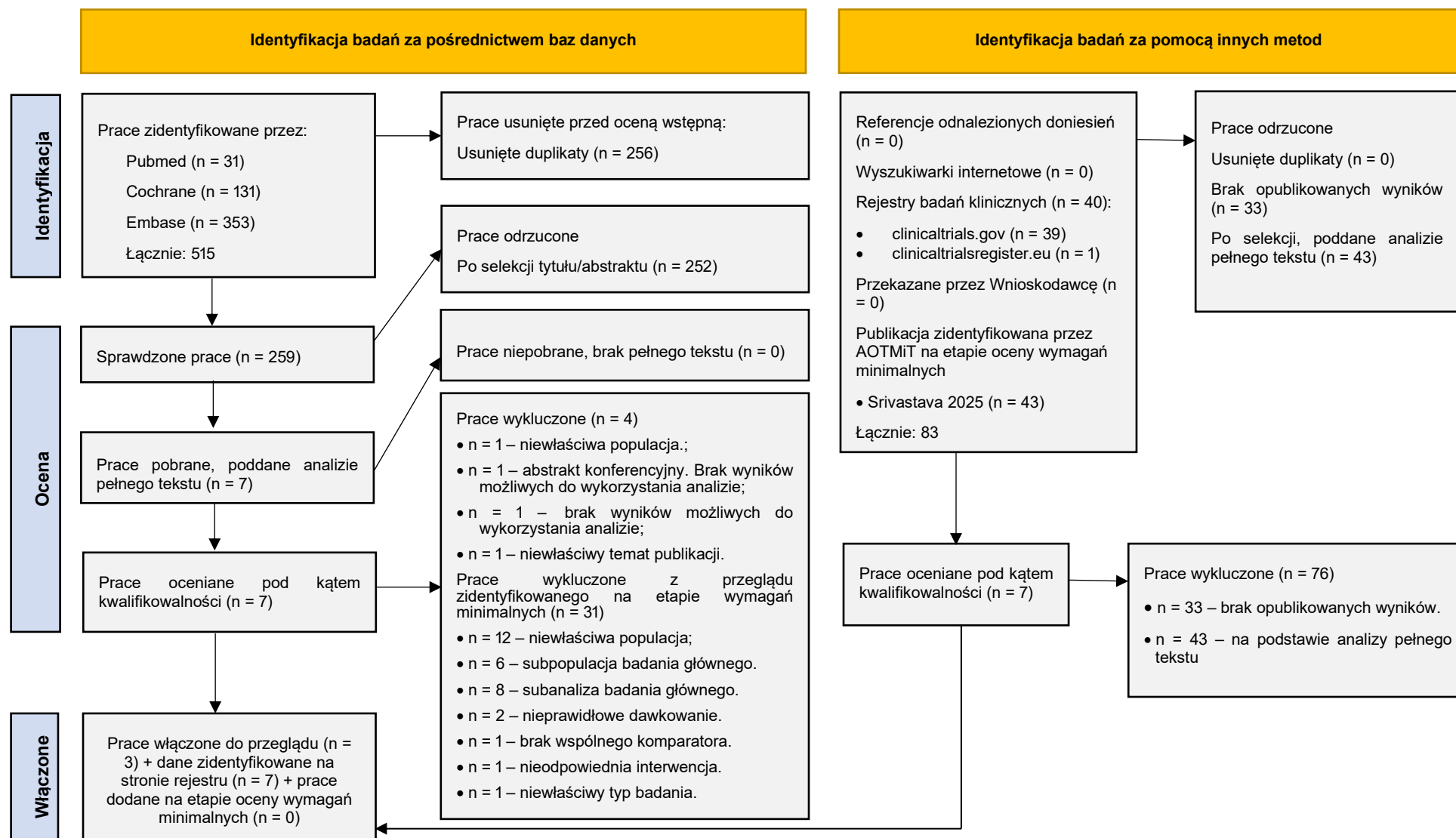
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu włączono:

- ARISTOTLE (apiksaban vs warfaryna),
- RE-LY (dabigatran vs warfaryna),
- ROCKET AF (rywaroksaban vs warfaryna).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania dla wnioskowanego preparatu (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA. Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania dla wnioskowanego preparatu (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA.





### 3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Niniejszy przegląd stanowi aktualizację analizy przeprowadzonej w Analizie weryfikacyjnej dla preparatu Poltixa® (apiksaban). Zakres przeglądu rozszerzono o badania spełniające kryteria włączenia i wykluczenia określone na potrzeby niniejszego opracowania, ujęte w przeglądzie Cichewicz 2025, który dotyczy danych RWE oceniających skuteczność i bezpieczeństwo edoksabanu w porównaniu z innymi bezpośrednimi doustnymi antykoagulantami oraz antagonistami witaminy K u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) w Europie.

Ponieważ przeszukiwanie baz danych w AWA Poltixa wykonano do 30 grudnia 2025 r., w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono przeszukiwanie aktualizacyjne obejmujące publikacje od 31 grudnia 2025 r.

W toku przeszukiwań baz danych 52 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, do szczegółowej oceny pełnych tekstów pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia nie zakwalifikowano żadnej publikacji. W rezultacie, w ramach przeszukiwania aktualizacyjnego nie zidentyfikowano prac spełniających kryteria włączenia przyjęte dla niniejszego opracowania.

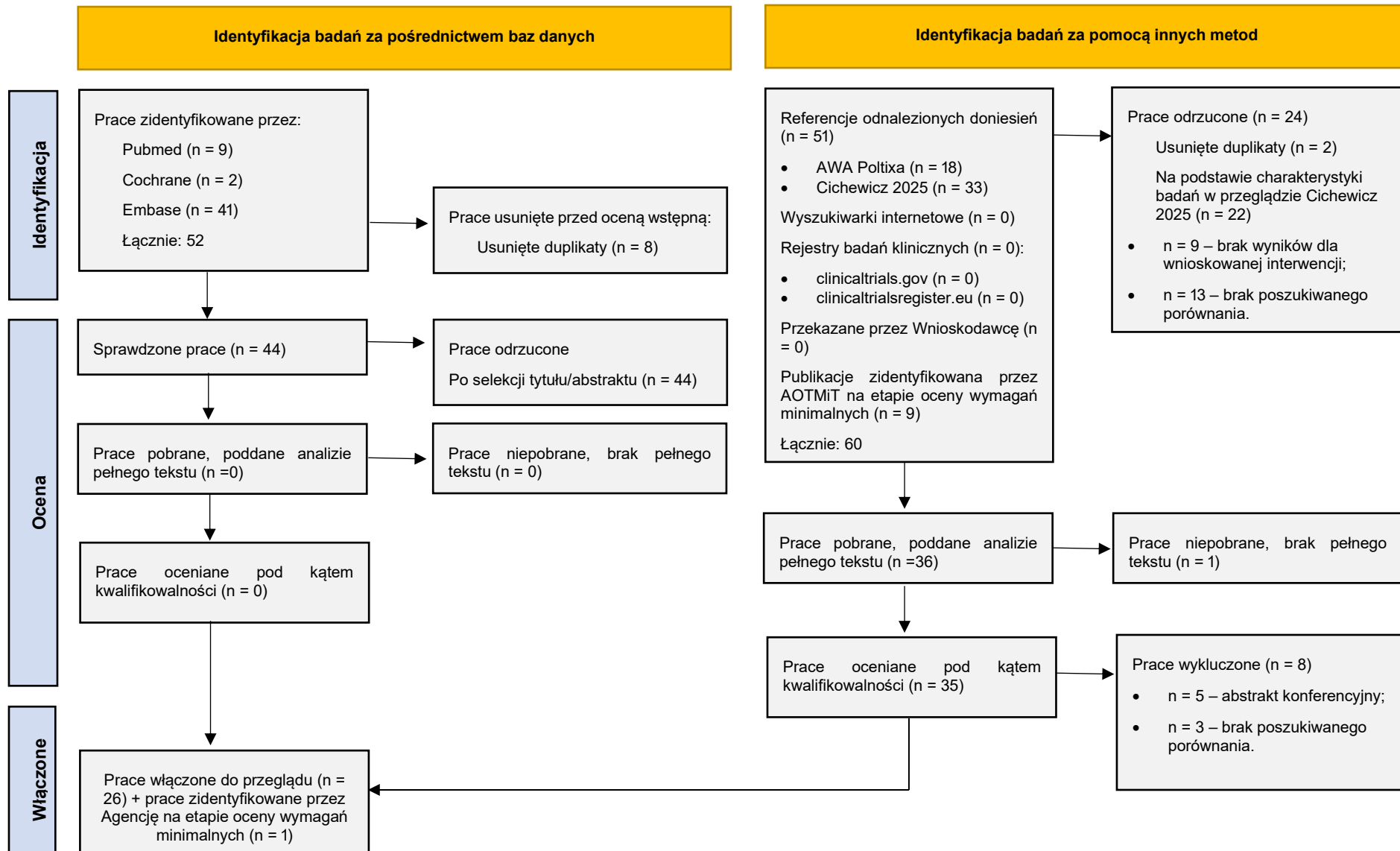
Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej włączono:

- 17 prac z AWA Poltixa (włączono jedynie prace pełnotekstowe) – Burnham 2023, Dari 2025, Douros 2024, Durand 2020, Fu 2024, Hayat 2023, Jaksa 2022, Lip GYH 2021, Lip GYH 2021a, Lip GYH 2022, Lip GYH 2024, Lip GYH 2024a, Lip GYH 2025, Lopes 2021, Martsevich 2022, Nemola 2023, Simon 2024;
- 9 prac z przeglądu Cichewicz 2025 – Becattini 2018, Ingason 2023, Lau 2022, Mueller 2019, Rutherford 2020, Rutherford 2022, Staerk 2017, Van Ganse 2022, Vinogradova 2018;
- 1 pracę wskazaną przez analityków AOTMiT, dodaną na etapie uzupełnienia wniosku o spełnienie wymagań minimalnych.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań efektywności praktycznej włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (badania efektywności praktycznej) – diagram PRISMA.



### 3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 838 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 141 pełnych tekstów oraz 2 przeglądy zidentyfikowane przez AOTMiT na etapie oceny wymagań minimalnych zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 27 opracowań wtórnych dotyczących zastosowania apiksabanu w analizowanej populacji.

Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

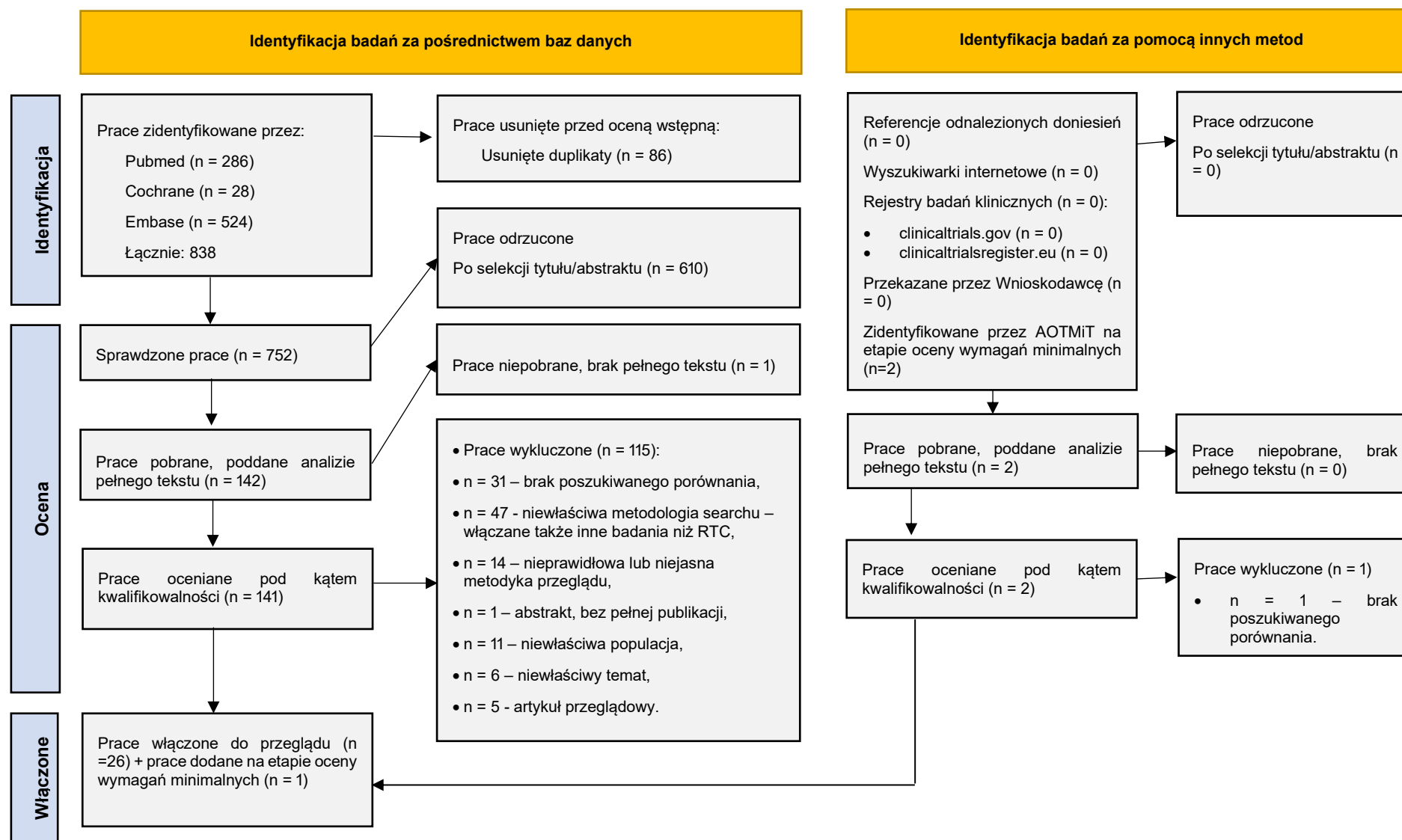
- Antza 2019,
- Assiri 2013,
- Baker 2012,
- Cameron 2014,
- Cohen 2018,
- Deng 2020,
- Dogliotti 2014,
- Fu 2014,
- Guo 2016,
- Jin 2020,
- Jin 2021,
- Katsanos 2016,
- Li 2019,
- Lin 2015,
- Lin 2023,
- Liu 2020 PRISMA,
- Lopez-Lopez 2017,
- Ma 2023,
- Mai 2025,
- Miller 2012,
- Mitchell 2013,
- Morimoto 2015,

- Sardar 2013,
- Tawfik 2016,
- Wolfe 2018,
- Xu 2023,
- Zhang 2021 (zidentyfikowany na etapie oceny wymagań minimalnych).

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA.



## 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

Poszukiwano opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 4.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 27 opracowań wtórnych, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo apiksabanu w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka takimi jak wcześniejszy udar, przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub zastoinowa niewydolność serca, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 4.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 6.

**Tab. 6. Opracowania wtórne.**

| Badanie (źródło finansowania)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zhang 2021</b> (badanie zostało sfinansowane przez Fundację Naukową Guangdong Second Provincial General Hospital (Grant recipient: Dr Guowei Li; Grant nr: YY2018-002), Fundację Doktoranckich Stacji Roboczych Guangdong Drugiego Prowincjonalnego Szpitala Ogólnego w Guangdong (Grantobiorca: Dr Junguo Zhang; Grant nr :2021BSGZ007) i Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province of China (Grant recipient: Dr.Guowei Li; Grant nr :A2020453). | <p><b>Metody</b><br/>Przegląd systematyczny i metaanaliza zostały zarejestrowane w systemie PROSPERO (Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews; identyfikator: CRD42020191791). Przeprowadzono badanie badanie zgodnie z wytycznymi Cochrane Handbook of Systematic Reviews i przedstawiono wyniki zgodnie z zasadami PRISMA (the Preferred Reporting Items for Systematic Przeglądów Systematycznych i Metaanaliz).</p> <p><b>Cel</b><br/>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa DOAC w zapobieganiu udarowi u pacjentów z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>Embase, Medline, PubMed.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Do 5 czerwca 2020 roku.</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, rywaroksaban, dabigatran, edoksaban, warfaryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>Granger 2011, Giugliano 2013, Patel 2011, Hori 2012, Mao 2013, Connolly 2009, Duraes 2016, Adeboyeje 2017, Amin 2018, Amin 2019, Andersson 2018, Blin 2019, Chan 2016, Deitelzweig 2016a, Deitelzweig 2016b, Deitelzweig 2017, Graham 2016, Gupta 2018, Hernandez (a) 2017, Hernandez (b) 2017, Hsu 2018, Jansson 2020, Khalili 2016, Lai 2017, Lee 2019, Li 2017, Lip 2016, Lip 2018, Mueller 2019, Norby 2017, Noseworthy 2016, Rasmussen 2016, Rutherford 2020, Shantha 2017, Tepper 2018, Villines 2019, Vinogradova 2018.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo</b><br/><u>Udar HR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 1,23 (0,92; 1,67)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,14 (0,64; 2,05)</p> <p><u>Zatorowość systemowa HR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 1,02 (0,37; 2,86)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 3,78 (1,16; 12,31)</p> <p><u>Udar lub zatorowość systemowa HR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,92 (0,54; 1,57)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,04 (0,83; 1,29)</p> <p><u>Poważne krwawienie HR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,74 (0,61; 0,91)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,66 (0,56; 0,77)</p> <p><u>Krwawienie z przewodu pokarmowego HR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,59 (0,42; 0,83)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,67 (0,23; 1,91)</p> <p><u>Krwawienie śródczaszkowe HR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 1,05 (0,63; 1,76)</p> |

| Badanie (źródło finansowania) | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | Liczba badaczy<br>Dwóch niezależnych badaczy (J.Z i X.W).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,50 (0,30; 0,82)</p> <p><u>Zgon z dowolnej przyczyny HR (95% CI)</u><br/> Apiksaban vs dabigatran: 0,91 (0,72; 1,17)<br/> Apiksaban vs rywaroksaban: 1,03 (0,83; 1,28)</p> <p><b>Wnioski</b><br/> Wyniki badań dotyczące udaru dowolnego typu wskazują, że apiksaban, dabigatran oraz rywaroksaban mają porównywalną skuteczność.<br/> Dla punktu końcowego zatorowość systemowa w opracowaniu wykazano istotną statystycznie różnicę w porównaniu apiksabanu z rywaroksabanem, wskazując na częstsze występowanie SE u chorych stosujących apiksaban.<br/> Wyniki dla punktu udar lub zatorowość systemowa wskazują, że skuteczność apiksabanu jest porównywalna ze skutecznością obu komparatorów.<br/> W ocenie ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego oraz poważnych krwawień stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze ryzyko przy stosowaniu apiksabanu niż dabigatranu i rywaroksabanu.<br/> Dla krwawienia śródczaszkowego nie stwierdzono różnic między apiksabanem a dabigatranem, natomiast w porównaniu z rywaroksabanem apiksaban wykazał korzystniejszy profil.<br/> Wyniki dotyczące zgonów z dowolnej przyczyny wskazują, że bezpieczeństwo apiksabanu jest porównywalne z bezpieczeństwem obu komparatorów.</p> |
| Antza 2019 (brak)             | <p><b>Metody</b><br/> Niniejszy metaanaliza sieciowa została zarejestrowana w PROSPERO pod numerem rejestracyjnym: CRD42017078915 i została zgłoszona zgodnie z odpowiednimi wytycznymi dotyczącymi sprawozdawczości dla tego typu projektu badania.</p> <p><b>Cel</b><br/> Przeszukano systematyczne przeglądy (SR) analizujące wyniki związane ze stosowaniem NOAC w leczeniu migotania przedsionków w porównaniu z warfaryną.</p> | <p><b>Populacja</b><br/> Pacjenci z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Interwencja</b><br/> Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, edoksaban.</p> <p><b>Komparator</b><br/> Warfaryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/> Ezekowitz 2007 (Petro), Connolly 2009 (RE-LY), NCT00973323 (2009), NCT00973245 (2009), NCT01136408 (2010), Weitz 2010, Patel 2011 (ROCKET AF), Granger 2011 (ARISTOTLE), Ogawa 2011 (ARISTOTLE-J), Chung 2011, Hori 2012 (J-ROCKET AF), Nin 2013, Yamashita 2012, Giugliano</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo</b><br/> <u>Udar lub zator OR (95% CI)</u><br/> Apiksaban vs dabigatran: 1,20 (0,90; 1,60)<br/> Apiksaban vs rywaroksaban: 0,90 (0,70; 1,16)</p> <p><u>Poważne krwawienie OR (95% CI)</u><br/> Apiksaban vs dabigatran: 0,75 (0,61; 0,92)<br/> Apiksaban vs rywaroksaban: 0,68 (0,55; 0,83)</p> <p><b>Wnioski</b><br/> Apiksaban w porównaniu do rywaroksabanu wykazał lepszą skuteczność w zmniejszaniu ryzyka udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków, natomiast w porównaniu do dabigatranu był mniej skuteczny w tym zakresie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Badanie (źródło finansowania) | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>Bazy MEDLINE (za pośrednictwem PubMed), Cochrane Library i PROSPERO w poszukiwaniu przeglądów systematycznych oraz stronę clinicaltrials.gov w celu znalezienia dalszych badań RCT, wyłącznie w języku angielskim.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od momentu powstania danych do 3 września 2017 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2013 (ENGAGE AF-TIMI 48), Cappato 2014, Cappato 2015, Kuwahara 2016, Calkins 2017.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Apiksaban zmniejszał ryzyko epizodów krwawienia w większym stopniu niż dabigatran i rywaroksaban.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Assiri 2013 (brak)            | <p><b>Metody</b><br/>W niniejszym przeglądzie skupiono się na stosowaniu leków przeciwplatek lub przeciwzakrzepowych u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawek serca. Oceniono ryzyko wystąpienia udaru lub zatorowości, wszystkich rodzajów udaru, udaru niedokrwinnego, zatorowości ogólnoustrojowej, zgonu z przyczyn naczyniowych, śmiertelności z wszystkich przyczyn, poważnych i niepoważnych krwawień oraz krwotoku śródczaszkowego. Wykorzystano metaanalizę do stworzenia bezpośrednich i pośrednich porównań skuteczności leczenia oraz do ustalenia sieci dowodów bayesowskich.</p> <p><b>Cel</b><br/>Metaanaliza porównująca różne metody leczenia w celu oceny bezpośrednich i pośrednich danych dotyczących leczenia, w tym aspiryny, warfaryny,</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 lat) z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, aspiryna, kłopidogrel, warfaryna, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>Petersen, SPAF, SPAF II, Ezekowitz, EAFT, Posada, Edvardsson, Connolly, Sato, Ezekowitz, Mant, Rash, Connolly, Connolly, Weitz, Connolly, Chung, Granger, Ogawa, Patel, Yamashita.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo</b><br/><u>Wszystkie (niedokrwienne lub krwotoczne) udary mózgu RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 1,09 (0,67; 1,92)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,03 (0,63; 1,82)</p> <p><u>Każdy śmiertelny lub nieśmiertelny udar niedokrwienno RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 1,03 (0,49; 2,04)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,05 (0,51; 2,13)</p> <p><u>Śmierć naczyniowa RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 1,35 (0,52; 3,57)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,08 (0,42; 2,78)</p> <p><u>Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,98 (0,68; 1,47)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,06 (0,72; 1,64)</p> <p><u>Poważne krwawienie RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,71 (0,05; 2,22)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,68 (0,08; 3,70)</p> <p><u>Niewielkie krwawienie RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,68 (0,20; 1,92)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,53 (0,15; 1,45)</p> <p><u>Krwotok śródczaszkowy RR (95% CI)</u></p> |



| Badanie (źródło finansowania) | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                  | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <p>pikszabanu, dabigatranu, edoksabanu i rywaroksabanu w profilaktyce pierwotnego lub wtórnego udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>MEDLINE, EMBASE, Cochrane Collaboration</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>1 stycznia 1991 r. do 31 sierpnia 2012 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez pięciu badaczy.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Apiksaban vs dabigatran: 1,16 (0,21; 6,67)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>Apiksaban, dabigatran i rywaroksaban były porównywalne pod względem skuteczności w zakresie wszystkich rodzajów udarów. W odniesieniu do zgonów z przyczyn naczyniowych dabigatran i rywaroksaban wykazały przewagę w porównaniu z apiksabanem. W przypadku śmiertelności ze wszystkich przyczyn apiksaban wykazał przewagę w porównaniu do rywaroksabanu. W zakresie poważnych krwawień wszystkie terapie były porównywalne. Odnotowano mniej przypadków krwawień po zastosowaniu apiksabanu w porównaniu do dabigatranu i rywaroksabanu. W przypadku występowania krwotoku śródczaszkowego apiksaban okazał się być lepszy w porównaniu do dabigatranu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Baker 2012 (brak)             | <p><b>Metody</b><br/>Przegląd jest zgodny ze standardowymi wytycznymi i został sporządzony zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Preferowane elementy raportowania przeglądów systematycznych i metaanaliz). Wyniki obejmowały między innymi połączenie udaru mózgu lub zatorowości ogólnoustrojowej, wszelkich udarów mózgu oraz poważnych krwawień. Wyniki zostały początkowo zebrane przy użyciu standardowych metod efektów losowych, co pozwoliło uzyskać i 95-procentowe przedziały ufności. Następnie przeprowadzono skorygowane porównania pośrednie przy użyciu tych zbiorczych szacunków.</p> <p><b>Cel</b><br/>Przeprowadzenie skorygowanej metaanalizy pośredniego porównania nowych</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, warfaryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>PETRO, RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo</b><br/><u>Udar lub zator RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 1,19 (0,90; 1,58)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,76 (0,58; 0,99)</p> <p><u>Udar niedokrwienny RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 1,19 (0,86; 1,65)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,68 (0,49; 0,93)</p> <p><u>Każdy udar RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 1,21 (0,91; 1,62)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,78 (0,58; 1,05)</p> <p><u>Śmiertelność RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 1,0 (0,86; 1,19)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,07 (0,86; 1,33)</p> <p><u>Poważne krwawienie RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,75 (0,62; 0,92)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,91 (0,75; 1,11)</p> <p><u>Udar krwotoczny RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 1,93 (0,93; 4,01)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,45 (0,21; 0,99)</p> <p><u>Krwawienie z przewodu pokarmowego RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,60 (0,43; 0,84)</p> |

| Badanie (źródło finansowania)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>leków doustnych stosowanych w migotaniu przedsionków.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>MEDLINE, Cochrane Central.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od stycznia 1950 r. do lutego 2012 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,97 (0,72; 1,31)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>Apiksaban zmniejszał ryzyko poważnych krwawień i krwawień z przewodu pokarmowego w porównaniu z dabigatranem i rywaroksabanem.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>Cameron 2014</b> (badania te zostały sfinansowane dzięki dotacji przyznanej przez Kanadyjski Instytut Badań nad Zdrowiem (CIHR) - Sieć ds. Bezpieczeństwa i Skuteczności Leków (numer referencyjny finansowania - 116573) oraz wsparciu finansowemu Kanadyjskiej Agencji ds. Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia).</p> | <p><b>Metody</b><br/>W przeglądzie uwzględniono następujące metody leczenia: apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban, standardową dostosowaną dawkę VKA, kwas acetylosalicylowy (ASA), ASA i kłopidogrel. Publikacja koncentruje się na wynikach dotyczących udaru mózgu z wszystkich przyczyn lub SE oraz poważnego krwawienia zgodnie z definicją Międzynarodowego Towarzystwa Trombosis and Haemostasis (ISTH). Proces selekcji badań przedstawiono w schemacie opartym na wytycznych Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Metaanalizy sieci bayesowskich przeprowadzono przy użyciu oprogramowania WinBUGS. Protokół został opublikowany w Internecie i zarejestrowany w międzynarodowym rejestrze prospektywnych przeglądów systematycznych PROSPERO (rejestr PROSPERO – CRD42012002721).</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Osoby z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych wymagające leczenia przeciwzakrzepowego (w tym wszystkie poziomy ryzyka i niezależnie od chorób współistniejących).</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, edoksaban, aspiryna, kłopidogrel, VKA.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI, ROCKET-AF, ACTIVE-W, AFASAK2, JAST, CAFA, AFASAK, BAFTA.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo</b><br/><u>Udar/zator ogólnoustrojowy OR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,74 (0,60; 0,91)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban 20 mg: 0,67 (0,49; 0,9)</p> <p><u>Poważne krwawienie OR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,14 (0,87; 1,41)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban 20 mg: 1,12 (0,87; 1,41)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>W zakresie skuteczności apiksaban wykazał przewagę nad każdym z wyżej wymienionych komparatorów. Apiksaban okazał się być mniej bezpieczniejszą terapią w porównaniu do dabigatranu i rywaroksabanu.</p> |

| Badanie (źródło finansowania)                                                                              | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                            | <p><b>Cel</b><br/>Ocena porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa leczenia przeciwzakrzepowego (apiksaban, dabigatran, edoksaban, rywaroksaban i antagoniści witaminy K (VKA) w standardowej dawce dostosowanej (docelowy międzynarodowy współczynnik znormalizowany 2,0-3,0), kwas acetylosalicylowy (ASA), ASA i kłopidogrel) w przypadku migotania przedsionków niezwiązanego z wadami zastawkowymi oraz w podgrupach populacji.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>MEDLINE, EMBASE, Cochrane Register of Controlled Trials.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od 1988 r. do 23 stycznia 2014 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez trzech niezależnych badaczy.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Cohen 2018</b> (badanie sponsorowane przez firmę Pfizer, Inc. and Bristol-Myers Squibb Company).</p> | <p><b>Metody</b><br/>Ocena ryzyka udaru/SE i poważnego krwawienia u pacjentów z NVAF otrzymujących DOAC (apiksaban, rywaroksaban, dabigatran i edoksaban). Do uwzględnienia kwalifikowały się metaanalizy sieciowe, które obejmowały RCT oceniające udar/SE i/lub poważne krwawienie oraz oceniające DOAC i VKA.</p> <p><b>Cel</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, edoksaban, warfaryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>Assiri, Bajaj, Baker and Phung, Biondi-Zoccai, Cameron, Dogliotti, Fu, Guo, Harenberg, Lin, Lip, Mitchell, Morimoto, Sterne, Ando and Capranzano, Lin, Sardar, Tawfik, Nielsen, Katsanos, Testa, Verdecchia.</p> | <p><b>Wnioski</b><br/>Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w ryzyku udaru mózgu/SE dla apiksabanu w porównaniu z żadnym innym DOAC. W jednym badaniu odnotowano niższe ryzyko udaru/SE dla apiksabanu w porównaniu z dabigatranem 110 mg. W porównaniu z rywaroksabanem, apiksaban wiązał się z mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia w 17 z 23 porównań. Podobnie apiksaban był związany z mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia w porównaniu z dabigatranem 150 mg w 14 z 18 porównań. Dane wykazały brak istotnej różnicy w ryzyku udaru/SE, ale niższe ryzyko poważnego krwawienia w przypadku apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem i dabigatranem 150 mg. Dowody dotyczące wyników drugorzędnych były mniej spójne, ale sugerowały zmniejszenie ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego związanych ze stosowaniem apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem i dabigatranem w dawce 150 mg.</p> |

| Badanie (źródło finansowania) | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <p>Podsumowano dowody dotyczące udarów mózgu/zatorowości ogólnoustrojowej, krwawień, śmiertelności i innych zdarzeń niepożądanych pochodzące z metaanaliz sieciowych, w których przedstawiono pośrednie porównania DOAC.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>PubMed, Embase, the Cochrane Database of Systematic Reviews.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od stycznia 2010 r. do marca 2017 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p>                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Deng 2020 (brak)              | <p><b>Metody</b><br/>Przeprowadzono metaanalizę sieciową, po raz pierwszy wykorzystując model bayesowski z efektami losowymi, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania głównych DOAC (apiksaban, edoksaban, rywaroksaban i dabigatran) oraz warfaryny u starszych pacjentów z migotaniem przedsionków. Do oceny wpływu leków na skuteczność i bezpieczeństwo zastosowano współczynniki ryzyka (HR) i odpowiadające im 95% przedziały ufności (CI). Do odzwierciedlenia hierarchii leków wykorzystano prawdopodobieństwa rangowe, przy czym większa wartość prawdopodobieństwa rangowego oznaczała lepszą pozycję leku w rankingu.</p> <p><b>Cel</b></p> | <p><b>Populacja</b><br/>Osoby w wieku <math>\geq 75</math> lat z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Interwencja</b><br/>Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, edoksaban.</p> <p><b>Komparator</b><br/>Warfaryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>ARISTOTLE 2014, ENGAGE, AF-TIMI48 2016, ROCKET AF 2014, RE-LY 2011, JROCKET 2014.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo</b><br/><u>Udar/zator HR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,81 (95% CI: 0,29; 2,30)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,38 (95% CI: 0,15; 0,93)</p> <p><u>Poważne krwawienie HR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,64 (95% CI: 0,27; 1,50)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,71 (95% CI: 0,41; 1,23)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>Apiksaban jest zarówno skuteczny jak i bezpieczny w stosunku do dabigatranu i rywaroksabanu, a przewaga w zakresie bezpieczeństwa wskazuje go jako preferowany NOAC w wielu sytuacjach klinicznych.</p> |

| Badanie (źródło finansowania)                                                                                                                                                                                                                      | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DOAC u starszych pacjentów z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>Embase, PubMed, Cochrane.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od daty powstania danych do sierpnia 2019 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>Dogliotti 2014</b> (jeden z autorów jest członkiem grupy badawczej TIMI Study Group, która otrzymała grant badawczy od firm Johnson &amp; Johnson oraz Daiichi-Sankyo w związku z badaniami klinicznymi nad lekami przeciwzakrzepowymi).</p> | <p><b>Metody</b><br/>W ramach modelu bayesowskiego zastosowano model efektów losowych z wykorzystaniem symulacji łańcucha Markowa Monte Carlo w celu obliczenia zbiorczego ilorazu szans (OR) i 95-procentowego przedziału wiarygodności (CrI).<br/>Terapie uszeregowano również według prawdopodobieństwa uzyskania najlepszych wyników.</p> <p><b>Cel</b><br/>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych. Synteza wyników badań przy użyciu metod wielokrotnego porównywania terapii, co pozwala na szersze porównanie wielu terapii.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od daty powstania danych do maja 2012 r.</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, aspiryna, kłopidogrel, placebo, VKA.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>AFASAK-I, BAATAF, CAFA, SPAF-I, SPINAF, EAFT, SPAF-II, AFASAK-II, PATAF, LASAF, ACTIVE, JAST, ACTIVE, ATAFS, BAFTA, WASPO, RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, AVERROES.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo</b><br/><u>Udar OR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,30 (0,72; 2,33)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,07 (0,60; 1,87)</p> <p><u>Udar niedokrwienny lub zatorowość ogólnoustrojowa (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,11 (0,50; 2,44)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,95 (0,41; 2,02)</p> <p><u>Śmiertelność OR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,05 (0,60; 2,07)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,01 (0,58; 1,96)</p> <p><u>Poważne krwawienie OR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,74 (0,14; 3,40)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,67 (0,13; 3,19)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>Apiksaban jest porównywalnie skuteczny co dabigatran i rywaroksaban, natomiast jego profil bezpieczeństwa jest bardziej korzystny od pozostałych terapii. W zakresie bezpieczeństwa (poważne krwawienia) apiksaban wykazuje pewną przewagę szczególnie nad rywaroksabaniem.</p> |

| Badanie (źródło finansowania)                                                                                                                    | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                  | <b>Liczba badaczy</b><br>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Fu 2014</b> (Badanie zostało sfinansowane z dotacji Funduszu Badań Medycznych i Zdrowotnych Chińskiej Armii Ludowo-Wyzwoleńczej (nr 3202410). | <p><b>Metody</b><br/>Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie randomizowanych badań kontrolowanych oceniających profil skuteczności i bezpieczeństwa NOAC w porównaniu z warfaryną. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania udaru mózgu lub zatorowości ogólnoustrojowej, a drugorzędowym punktem końcowym była częstość występowania zdarzeń krwotocznych. Przeprowadzono metaanalizę sieciową z wykorzystaniem metod łańcucha Markowa Monte Carlo.</p> <p><b>Cel</b><br/>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa NOAC.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>Cochrane library, Pubmed NCBI, EMBASE, MEDLINE.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od momentu powstania danych do kwietnia 2014 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z rozpoznaniem migotania przedsionków bez wad zastawkowych i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru mózgu.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, edoksaban, warfaryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI 48.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo OR (95% CI)</b><br/><u>Udar lub zator</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,22 (0,89; 1,60)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,90 (0,70; 1,16)</p> <p><u>Jakikolwiek udar</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,23 (0,90; 1,63)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,87 (0,68; 1,14)</p> <p><u>Udar krwotoczny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 2,10 (0,97; 4,11)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,83 (0,49; 1,52)</p> <p><u>Udar niedokrwienny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,22 (0,87; 1,65)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,93 (0,71; 1,27)</p> <p><u>Niepełnosprawność lub śmiertelny udar mózgu</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,06 (0,69; 1,54)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,86 (0,60; 1,28)</p> <p><u>Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,01 (0,84; 1,19)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,97 (0,81; 1,14)</p> <p><u>Zawał mięśnia sercowego</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,64 (0,39; 0,94)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,93 (0,65; 1,41)</p> <p><u>Poważne krwawienie</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,75 (0,61; 0,90)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,67 (0,55; 0,83)</p> <p><u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,59 (0,41; 0,82)</p> |

| Badanie (źródło finansowania) | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,59 (0,43; 0,86)</p> <p><u>Krwotok śródczaszkowy</u><br/> Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,06 (0,61; 1,74)<br/> Apiksaban vs rywaroksaban: 0,62 (0,40; 1,04)</p> <p><u>Jakiegokolwiek krwawienie</u><br/> Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,79 (0,71; 0,87)<br/> Apiksaban vs rywaroksaban: 0,67 (0,61; 0,74)</p> <p><b>Wnioski</b><br/> Zgodnie z wynikami pośrednich porównań, apiksaban był lepszy od dabigatranu w dawce 150 mg i rywaroksabanu pod względem zdarzeń krwotocznych, a także był bardziej korzystny w porównaniu z dabigatranem w dawce 110 mg pod względem zapobiegania udarom. Apiksaban został uznany za lepszy od innych NOAC pod względem zapobiegania udarom oraz miał on przewagę nad innymi NOAC pod względem bezpieczeństwa.</p> |
| Guo 2016 (brak)               | <p><b>Metody</b><br/> Najpierw przeprowadzono konwencjonalną metaanalizę parami z wykorzystaniem modelu efektów stałych, a następnie metaanalizę sieciową z wykorzystaniem modelu efektów losowych w ramach wyników przedstawionych za pomocą skumulowanych ilorazów szans (OR) i odpowiadających im 95% przedziałów wiarygodności (CrI). Prawdopodobieństwa rangi poszczególnych wyników leczenia podsumowano za pomocą powierzchni pod skumulowaną krzywą rang (SUCRA).</p> <p><b>Cel</b><br/> Ocena względnej skuteczności kilku leków przeciwzakrzepowych zapobiegających zdarzeniom klinicznym u pacjentów z AF.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/> PubMed, Embase, China National Knowledge Internet</p> | <p><b>Populacja</b><br/> Pacjenci z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/> Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, edoksaban, warfaryna, placebo.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/> Giugliano 2013, Patel 2011, Hori 2012, Granger 2011, Connolly 2009, Connolly 1991, Larsen 2013, Chung 2011, Yamashita 2012, Ogawa 2011, Patel 2013, Singer 1990, Halvorsen 2014, Ezekowitz 1992, Ruff 2014, Halperin 2014, Mahaffey 2014, Mao 2014, Laliberté 2014, Hernandez 2015, Sherwood 2014, Alonso 2014, Goto 2014, Piccini 2014, Held 2015, Granger 2014, Hori 2014, Di Biase 2015, Vinereanu 2015, Shen 2015, Durães 2016, Yodogawa 2015, Xian 2015, Han 2014, Hayashi 2015, Kuwahara 2016, Petersen 1989.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo OR (95% CI)</b><br/> <u>Zdarzenia naczyniowe</u><br/> Apiksaban vs dabigatran: 1,49 (0,48; 5,26)<br/> Apiksaban vs rywaroksaban: 1,79 (0,72; 5,00)</p> <p><u>Udar</u><br/> Apiksaban vs dabigatran: 0,86 (0,53; 1,30)<br/> Apiksaban vs rywaroksaban: 0,95 (0,65; 1,45)</p> <p><u>Śmiertelność</u><br/> Apiksaban vs dabigatran: 1,14 (0,68; 1,92)<br/> Apiksaban vs rywaroksaban: 0,97 (0,56; 1,64)</p> <p><u>Zdarzenia krwotoczne</u><br/> Apiksaban vs dabigatran: 1,92 (0,70; 5,56)<br/> Apiksaban vs rywaroksaban: 0,71 (0,30; 1,67)</p> <p><u>Zawał mięśnia sercowego</u><br/> Apiksaban vs dabigatran: 1,04 (0,25; 4,35)<br/> Apiksaban vs rywaroksaban: 0,74 (0,18; 2,56)</p> <p><b>Wnioski</b></p>                         |



| Badanie (źródło finansowania)                                                                                                           | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                             | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                         | <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od daty powstania danych do 28 stycznia 2016 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Dabigatran ma przewagę nad innymi lekami w zakresie zapobiegania wielu powikłaniom, w tym krwotokom, zawałom mięśnia sercowego i śmiertelności. Apiksaban może być najlepszym wyborem w zapobieganiu udarom, a rywaroksaban jest bardziej preferowany niż inne leki w zakresie zapobiegania zdarzeniom naczyniowym.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>Jin 2020</b> (badanie zostało sfinansowane przez Narodową Fundację Nauk Przyrodniczych Chin (nr grantu 81470474 dla Hong Zhi)</p> | <p><b>Metody</b><br/>Przeszukano bazy skupiając się na badaniach RCT porównujących działanie NOAC z warfaryną u pacjentów z AF i HF. Analiza NMA została przeprowadzona w oparciu o program R przy użyciu biblioteki JAGS z pakietem gemtc. Ponadto do uzyskania skumulowanego obszaru krzywej rankingowej (SUCRA) dla leków przeciwzakrzepowych wykorzystano programy NetMetaXL i winBUGS.</p> <p><b>Cel</b><br/>Porównanie doustnych leków przeciwzakrzepowych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) i warfaryny pod względem skuteczności (udar lub zatorowość ogólnoustrojowa) i bezpieczeństwa (poważne krwawienie).</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od daty powstania danych do 14 kwietnia 2020 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z migotaniem przedsionków i niewydolnością serca.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, edoksaban, warfaryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET AF, ENGAGE AF-TIMI 48.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo OR (95% CI)</b><br/><u>Udar lub zator</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,0 (0,62; 1,7)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,84 (0,57; 1,2)</p> <p><u>Poważne krwawienie</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,90 (0,62; 1,3)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,70 (0,54; 0,92)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>Apiksaban w porównaniu do rywaroksabanu był związany ze zmniejszeniem częstości występowania udarów lub zatorowości ogólnoustrojowej, natomiast w porównaniu z dabigatranem nie odnotowano różnic w skuteczności działania. W zakresie bezpieczeństwa apiksaban okazał się być lepszy od reszty NOACów.</p> |
| Jin 2021 (brak)                                                                                                                         | <b>Metody</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Populacja</b>                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Wyniki</b> (uwzględnione jedynie wyniki zgodne z analizą)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |



| Badanie (źródło finansowania)                                                                                                                                                                                                                                                      | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |          |       |                   |        |           |        |              |        |          |       |              |        |           |        |                   |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|-------------------|--------|-----------|--------|--------------|--------|----------|-------|--------------|--------|-----------|--------|-------------------|--------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Systematyczne wyszukiwanie w celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych (RCT). Na podstawie programu R oraz JAGS przeprowadzono sieciową metaanalizę, która została również wsparta narzędziami NetMetaXL oraz winBUGS w celu uzyskania skumulowanej krzywej rankingowej (SUCRA) dla ocenianych metod leczenia. Metaanaliza sieciowa została zarejestrowana w bazie PROSPERO (CRD42020201226).</p> <p><b>Cel</b><br/>Opracowanie odpowiednich zaleceń dotyczących leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) i cukrzycą.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>do dnia 18 maja 2020 roku.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Badania zostały ocenione niezależnie przez dwóch autorów, a w przypadku pojawienia się rozbieżności w opiniach zostały one poddane ocenie trzeciego recenzenta.</p> | <p>Pacjenci ze zdiagnozowanym migotaniem przedsionków i cukrzycą.</p> <p><b>Interwencja</b><br/>Dabigatran 110 mg, dabigatran 150 mg, edoksaban, apiksaban, rywaroksaban.</p> <p><b>Komparator</b><br/>Warfaryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET AF, ENGAGE AF-TIMI 48.</p> | <p><b>Skuteczność</b><br/><u>Udar mózgu lub zatorowość ogólnoustrojowa RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,2 (0,72; 2,0)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,92 (0,60; 1,4)</p> <table><tr><th>Leczenie</th><th>SUCRA</th></tr><tr><td>Dabigatran 150 mg</td><td>0,8774</td></tr><tr><td>Apiksaban</td><td>0,6305</td></tr><tr><td>Rywaroksaban</td><td>0,5076</td></tr></table> <p><b>Bezpieczeństwo</b><br/><u>Poważne krwawienie RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,85 (0,60; 1,2)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,0 (0,73; 1,4)</p> <table><tr><th>Leczenie</th><th>SUCRA</th></tr><tr><td>Rywaroksaban</td><td>0,5173</td></tr><tr><td>Apiksaban</td><td>0,4685</td></tr><tr><td>Dabigatran 150 mg</td><td>0,1057</td></tr></table> <p><b>Wnioski</b><br/>Jeśli chodzi o najskuteczniejszy lek zapobiegający zatorowości ogólnoustrojowej lub udarowi mózgu, istnieje duże prawdopodobieństwo, że na pierwszym miejscu znalazłby się rywaroksaban, a następnie apiksaban i dabigatran 150 mg.<br/>Najbezpieczniejszym lekiem zapobiegającym poważnym krwawieniom był rywaroksaban, a następnie apiksaban i dabigatran 150 mg.</p> | Leczenie | SUCRA | Dabigatran 150 mg | 0,8774 | Apiksaban | 0,6305 | Rywaroksaban | 0,5076 | Leczenie | SUCRA | Rywaroksaban | 0,5173 | Apiksaban | 0,4685 | Dabigatran 150 mg | 0,1057 |
| Leczenie                                                                                                                                                                                                                                                                           | SUCRA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |       |                   |        |           |        |              |        |          |       |              |        |           |        |                   |        |
| Dabigatran 150 mg                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,8774                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |       |                   |        |           |        |              |        |          |       |              |        |           |        |                   |        |
| Apiksaban                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0,6305                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |       |                   |        |           |        |              |        |          |       |              |        |           |        |                   |        |
| Rywaroksaban                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0,5076                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |       |                   |        |           |        |              |        |          |       |              |        |           |        |                   |        |
| Leczenie                                                                                                                                                                                                                                                                           | SUCRA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |       |                   |        |           |        |              |        |          |       |              |        |           |        |                   |        |
| Rywaroksaban                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0,5173                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |       |                   |        |           |        |              |        |          |       |              |        |           |        |                   |        |
| Apiksaban                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0,4685                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |       |                   |        |           |        |              |        |          |       |              |        |           |        |                   |        |
| Dabigatran 150 mg                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,1057                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |          |       |                   |        |           |        |              |        |          |       |              |        |           |        |                   |        |
| Katsanos 2016 (Dr Georgios Tsigoulis otrzymał wsparcie z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego: Projekt FNUSAICRC (numer grantu CZ.1.05/1.1.00/02.0123). Dimitris Mavridis otrzymał fundusze na badania od Europejskiej Rady ds. Badań Naukowych (numer grantu IMMA 260559). | <p><b>Metody</b><br/>Przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę sieciową przy użyciu modelu częstotliwościowego w programie Stata. Postępowano zgodnie z wcześniej ustalonym protokołem badania, który został opublikowany w międzynarodowym rejestrze PROSPERO (International Prospective Register of</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z nawracającym udarem niedokrwiennym/ przemijający napad niedokrwienny i NVAf.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, warfaryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET AF, J-ROCKET AF.</p>                | <p><b>Wyniki</b><br/><b>Skuteczność i bezpieczeństwo RR (95% CI)</b><br/><u>Udar lub zatorowość ogólnoustrojowa</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,96 (0,65; 1,41)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,95 (0,52; 1,72)</p> <p><u>Poważne krwawienie</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,90 (0,54; 1,49)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,78 (0,55; 1,10)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |       |                   |        |           |        |              |        |          |       |              |        |           |        |                   |        |

| Badanie (źródło finansowania) | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <p>Ongoing Systematic Reviews) i przedstawiono metaanalizę zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).</p> <p><b>Cel</b><br/>Przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę sieciową w celu pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych NOAC w profilaktyce wtórnej u pacjentów po przebytych udarach niedokrwiennym/TIA (przemijający napad niedokrwienny) i NVAf.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>MEDLINE, SCOPUS, bazy danych Cochrane Central Register of Controlled Trials.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Brak</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p><u>Udar niedokrwienny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,75 (0,48; 1,19)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,09 (0,47; 2,50)</p> <p><u>Udar krwotoczny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,51 (0,18; 1,47)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,55 (0,24; 1,28)</p> <p><u>Krwawienie śródczaszkowe</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,83 (0,29; 2,34)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,56 (0,27; 1,15)</p> <p><u>Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,64 (0,29; 1,43)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,21 (0,04; 1,30)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>Apiksaban wykazał się być najbardziej skutecznym lekiem oraz najbezpieczniejszą opcją leczenia.</p> |
| Li 2019 (brak)                | <p><b>Metody</b><br/>Badanie przeprowadzono w oparciu o wytyczne zawarte w Cochrane Handbook of Systematic Reviews, a wyniki przedstawiono zgodnie z zaleceniami PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Protokół badania został zarejestrowany w PROSPERO (Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews; identyfikator: CRD42016052908).</p> <p><b>Cel</b><br/>Podsumowanie dowodów bezpośredniego porównania z badań obserwacyjnych dotyczących porównawczej</p>                                                                                                                                                                                                                | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych w wieku <math>\geq 18</math> lat.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, warfaryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>Al-Khalili, Chan, Deitelzweig, Graham, Gorst-Rasmussen, Hernandez and Zhang, Li, Lip, Noseworthy, Adeboyeje, Amin, Lai, Lin.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo HR (95% CI)</b><br/><u>Udar/zator</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,94 (0,83; 1,06), <math>p=0,32</math><br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,92 (0,81; 1,04), <math>p=0,19</math></p> <p><u>Poważne krwawienie</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,80 (0,68; 0,95), <math>p=0,01</math><br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,58 (0,52; 0,66), <math>p &lt; 0,001</math></p> <p><b>Wnioski</b></p>                                                                                                                                                                                                                                      |

| Badanie (źródło finansowania) | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <p>skuteczności i bezpieczeństwa NOAC u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>Medline, Cinahl i Embase.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od 1 stycznia 2009 r. do 30 listopada 2016 r.<br/>Zaktualizowano również wyszukiwanie w bazie PUBMED od listopada 2016 r. do 3 sierpnia 2017 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Apiksaban w porównaniu z dabigatranem, okazał się być lepszy w zmniejszeniu ryzyka udaru lub zatorowości ogólnoustrojowej oraz wykazał przewagę również w zakresie bezpieczeństwa. W porównaniu apiksabanu z rywaroksabanem, stwierdzono niewielką różnicę na korzyść apiksabanu, a profil bezpieczeństwa apiksabanu okazał się być istotnie lepszy od profilu bezpieczeństwa rywaroksabanu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Lin 2015 (brak)               | <p><b>Metody</b><br/>Przeszukano bazy PubMed, Embase i The Cochrane Library. Wyszukiwanie ograniczono do artykułów w języku angielskim dotyczących badań z udziałem ludzi. Przeprowadzono rozszerzenie częstotliwościowej metaanalizy sieciowej z efektami losowymi przy użyciu procedury mvmeta w oprogramowaniu statystycznym STATA 13. Udar i zatorowość ogólnoustrojowa (SSE) oraz poważne krwawienie (MB) to główne wyniki. Badano również wyniki drugorzędowe, takie jak udar niedokrwieny, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, krwawienie śródczaszkowe i krwawienie z przewodu pokarmowego. Oceniliśmy zakres tendencji publikacji poprzez wizualną kontrolę wykresów lejkowych. Wyniki zostały przedstawione zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Osoby starsze w wieku 65-74 lata i starsze <math>\geq 75</math> lat z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, edoksaban, aspiryna, warfaryna, kłopidogrel.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>RE-LY, PETRO, NCT 01136408, ROCKET AF, J-ROCKET AF, Yamashita, Weitz, Chung, Liu, BAFTA, WASPO, ACTIVE W, AFASAK2, AFASAK, SPAF2, CAFA, JAST, LASAF, AVERROES, ACTIVE, PATAF, SPAF, Nonrandomized Studies Hsien-Yen Chang, Abraham, Fontaine, Ellis, Quintanilla, Strunets, Bengtson, Hernandez, Graham, Lauffenburger, Staerk, Larsen, Sorensen, Tsadok, Charland, Thelus, Ho, Laliberte, Forslund, Hansen, Lip, An.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo - dane z badań RCT RR (95% CI)</b><br/><u>Udar i zator ogólnoustrojowy</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,27 (0,85; 1,88)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,13 (0,75; 1,69)</p> <p><u>Poważne krwawienie</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,76 (0,62; 0,92)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,67 (0,55; 0,82)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>W analizie podgrup obejmującej wyłącznie dane z badań RCT apiksaban wykazał wyższe ryzyko udaru i zatoru tylko w porównaniu z dabigatranem i rywaroksabanem.<br/>W analizie podgrup obejmującej wyłącznie dane z badań RCT apiksaban wykazał niższe ryzyko w zakresie poważnych krwawień w porównaniu z dabigatranem, rywaroksabanem.</p> |

| Badanie (źródło finansowania)                                                                                            | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                          | <p><b>Cel</b><br/>Podsumowanie i porównanie wyników klinicznych i bezpieczeństwa stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych w profilaktyce udaru mózgu u osób starszych w młodszy wieku (65-74 lata) i starszym wieku (<math>\geq 75</math> lat) z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>PubMed, Embase i The Cochrane Library.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od momentu powstania do 1 maja 2015 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez trzech niezależnych badaczy.</p>                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Lin 2023 (badanie sponsorowane przez Ministry of Science and Technology of Taiwan i National Taiwan University Hospital) | <p><b>Metody</b><br/>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO (nr CRD42022329557). Metaanaliza została przeprowadzona i opisana zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).</p> <p><b>Cel</b><br/>Celem niniejszego badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych doustnych antykoagulantów bezpośrednich (DOAC) u pacjentów w wieku <math>\geq 75</math> lat za pomocą sieciowej metaanalizy, ze szczególnym uwzględnieniem różnych rodzajów krwawień oraz podgrupy pacjentów w bardzo podeszłym wieku.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>PubMed, EMBASE, Cochrane.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b></p> | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z migotaniem przedsionków (subpopulacja pacjentów <math>\geq 75</math> lat).</p> <p><b>Interwencja</b><br/>Dabigatran 110 mg, dabigatran 150 mg, apiksaban, rywaroksaban, edoksaban.</p> <p><b>Komparator</b><br/>Warfaryna, dowolny antagonistą witaminy K.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET AF, J-ROCKET AF, ENGAGE AF-TIMI 48, AUGUSTUS, ENVISAGE-TAVI AF.</p> | <p><b>Wyniki</b> (uwzględnione jedynie wyniki zgodne z analizą)</p> <p><b>Skuteczność</b><br/><u>Udar mózgu lub zatorowość ogólnoustrojowa RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,99 (0,65; 1,50)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,99 (0,63; 1,57)</p> <p><b>Bezpieczeństwo</b><br/><u>Poważne krwawienie RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,58 (0,28; 1,21)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,53 (0,24; 1,17)</p> <p><u>Krwotok śródczaszkowy RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,83 (0,43; 1,59)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,43 (0,21; 0,86)</p> <p><u>Wszystkie zdarzenia związane z krwawieniem RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,62 (0,48; 0,79)</p> <p><u>Poważne krwawienie w populacji osób <math>\geq 80</math> lat RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,63 (0,32; 1,25)</p> <p><b>Wnioski</b></p> |

| Badanie (źródło finansowania) | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                       | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <p>Badania opublikowane między datą utworzenia bazy danych a 10 lutego 2023 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Wyniki wyszukiwania, w tym wszystkie tytuły i streszczenia, zostały niezależnie ocenione przez dwóch autorów (D.S.-H.L. i J.-K.L.).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w ryzyku udaru lub zatorowości ogólnoustrojowej.</p> <p>Dabigatran i apiksaban charakteryzowały się znacznie niższym ryzykiem krwotoku śródmózgowego niż rywaroksaban.</p> <p>Dabigatran i apiksaban wiązały się z podobnym ryzykiem poważnych krwawień u pacjentów w wieku <math>\geq 80</math> lat.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Liu 2020 PRISMA (brak)        | <p><b>Metody</b><br/>Metaanaliza została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration oraz rozszerzeniem Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) dotyczącym metaanalizy sieciowej. Była to metaanaliza opublikowanych badań i nie wymagała uzyskania zgody komisji etycznej.</p> <p><b>Cel</b><br/>Ocena roli doustnych leków przeciwzakrzepowych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) u azjatyckich pacjentów z AF.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>PubMed, Embase.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Między styczniem 2009 r. a lipcem 2019 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez kilku niezależnych badaczy.</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Populacja azjatyckich pacjentów z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, edoksaban, warfaryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI, J-ROCKET AF.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo - dane na podstawie badań RCT OR (95% CI)</b><br/><u>Udar lub zator ogólnoustrojowy</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,62 (0,86; 3,0)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,14 (0,62; 2,10)</p> <p><u>Udar niedokrwienny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 2,10 (0,52; 8,5)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,81 (0,51; 6,46)</p> <p><u>Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,28 (0,67; 2,4)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,24 (0,50; 3,07)</p> <p><u>Poważne krwawienie</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,91 (0,50; 1,6)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,73 (0,41; 1,30)</p> <p><u>Krwotok śródczaszkowy</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,86 (0,29; 2,5)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,05 (0,37; 2,95)</p> <p><b>Wnioski</b></p> |

| Badanie (źródło finansowania)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Apiksaban w porównaniu z osobami stosującymi dabigatran oraz rywaroksaban, wykazywał zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń krwotocznych (SSE). W przypadku udaru niedokrwinnego, apiksaban wykazywał wyższe ryzyko w porównaniu do dabigatranu i rywaroksabanu. Apiksaban wykazał wyższą śmiertelność w porównaniu z dabigatranem i rywaroksabanem. W kontekście poważnego krwawienia, apiksaban zmniejszał ryzyko poważnego krwawienia w porównaniu do dabigatranu i rywaroksabanu. Odnosnie krwotoku śródczaszkowego, apiksaban zmniejszał ryzyko jest wystąpienia w porównaniu do dabigatranu, natomiast w porównaniu rywaroksabanem wykazał równowagę.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>Lopez-Lopez 2017</b><br/>(Badania te zostały sfinansowane przez Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem (NIHR). Dodatkowy czas poświęcony przez PAD został sfinansowany przez NIHR Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care West (CLAHRC West) przy University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust. JACS jest finansowany przez NIHR Senior Investigator award NF-SI-0611-10168. Fundatorzy nie byli aktywnie zaangażowani w proces badawczy na żadnym etapie).</p> | <p><b>Metody</b><br/>Analiza została prospektywnie zarejestrowana w rejestrze prospektywnym Narodowego Instytutu Badań nad Zdrowiem. Metody były zgodne z wytycznymi Centrum Analiz i Rozpowszechniania Uniwersytetu w Yorku oraz Cochrane. Szczegółowy raport dotyczący metod i wyników jest dostępny w innym miejscu.</p> <p><b>Cel</b><br/>Porównanie skuteczności, bezpieczeństwa i opłacalności doustnych leków przeciwzakrzepowych o bezpośrednim działaniu (DOAC) u pacjentów z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>Medline, PreMedline, Embase, The Cochrane Library. Przeszukano również bazę danych NHS Economic Evaluation Database oraz NICE Technology Appraisals w ramach biblioteki Cochrane Library.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b></p> | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, edoksaban, warfaryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>ACTIVE W, AF-ASA-VKA-CHINA, AF-DABIG-VKA-JAPAN, AF-EDOX-VKA-ASIA, AF-EDOX-VKA-JAPAN, AF-EDOX-VKA-MULTI, AF-VKA-ASA-CHINA, AFASAK, AFASAK II, ARISTOTLE, ARISTOTLE-J, AVERROES, BAFTA, Chinese ATAFS, ENGAGE AF-TIMI 48, EXPLORE-Xa, J-ROCKET AF, PATAF, PETRO, RE-LY, ROCKET AF, SPAF II, WASPO.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo OR (95% CI)</b><br/><u>Udar lub zator ogólnoustrojowy</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,22 (0,93; 1,61)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,90 (0,71; 1,15)</p> <p><u>Udar niedokrwieny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,20 (0,86; 1,69)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,99 (0,72; 1,35)</p> <p><u>Zawał mięśnia sercowego</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,68 (0,45; 1,02)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,09 (0,75; 1,59)</p> <p><u>Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,00 (0,84; 1,19)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,06 (0,85; 1,32)</p> <p><u>Poważne krwawienie</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,75 (0,62; 0,92)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,69 (0,56; 0,84)</p> <p><u>Krwotok wewnątrzczaszkowy</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,04 (0,62; 1,72)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,65 (0,40; 1,03)</p> <p><u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,58 (0,41; 0,83)</p> |

| Badanie (źródło finansowania)                                                                                                                                                   | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                 | <p>Wyszukiwania w celu zidentyfikowania dodatkowych badań opublikowanych od 2010 r. w Medline. Poszukiwano informacji na temat badań w toku, niepublikowanych badań lub badań opisanych w literaturze szarej oraz przeszukiwano serwis ClinicalTrials.gov (do sierpnia 2016 r.).</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,60 (0,43; 0,84)</p> <p><u>Klinicznie istotny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,43 (0,12; 1,35)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,65 (0,57; 0,75)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>Apiksaban został uznany za najskuteczniejszy środek w przypadku kilku ocenianych wyników, w tym udaru lub zatorowości ogólnoustrojowej, zawału mięśnia sercowego i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku udaru/zatoru ogólnoustrojowego lub udaru niedokrwinnego tylko dabigatran wykazał nieznaczną przewagę nad apiksabanem. Apiksaban został również uznany za najbezpieczniejszy, charakteryzujący się najniższą częstością występowania poważnych krwawień i krwawień z przewodu pokarmowego.</p>       |
| <p><b>Ma 2023</b> (badanie sponsorowane przez grant z <i>the Science and Technology Innovation Startup Fund of Fujian Maternal and Child Health Hospital</i> (YCYX 23-02)).</p> | <p><b>Metody</b><br/>Postępowano zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Network Meta-Analyses (PRISMA-NMA) oraz listą kontrolną dotyczącą raportowania przeglądów systematycznych i sieciowych metaanaliz (NMA).</p> <p><b>Cel</b><br/>Określenie ryzyka wystąpienia krwawień o niewielkim nasileniu (niepoważnych) przy stosowaniu różnych doustnych antykoagulantów bezpośrednich (DOAC) w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF).</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>PubMed, EMBASE, Web of Science i Cochrane Library.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Przed 6 grudnia 2022 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b></p> | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych.</p> <p><b>Interwencja</b><br/>Dabigatran, apiksaban, rywaroksaban, edoksaban.</p> <p><b>Komparator</b><br/>Antagonista witaminy K (VKA).</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>Do analizy włączono 19 badań RCT. 4 badania dotyczyły rywaroksabanu, 7 badań dotyczyło apiksabanu, 6 badań dotyczyło edoksabanu, a 2 badania dotyczyły dabigatranu.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Bezpieczeństwo</b><br/><u>Klinicznie istotne krwawienia niebędące poważnymi RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,69 (0,38; 1,23)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,68 (0,43; 1,08)</p> <p><u>Niewielkie krwawienie RR (95% CI)</u><br/>Dabigatran vs apiksaban: 0,90 (0,67; 1,22)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>W wykresie skumulowanego prawdopodobieństwa (SUCRA) dla klinicznie istotnych, niepoważnych krwawień bezpieczeństwo poszczególnych interwencji, od najwyższego do najniższego, przedstawia się następująco: apiksaban, dabigatran, rywaroksaban.<br/>W wykresie skumulowanego prawdopodobieństwa (SUCRA) dla krwawień o niewielkim nasileniu apiksaban jest bezpieczniejszy od dabigatranu.</p> |



| Badanie (źródło finansowania)                                     | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | Dwóch badaczy (FM i WX) niezależnie przeszukiwało i przeglądało literaturę. Trzeci starszy recenzent rozstrzygał spory w razie potrzeby.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Mai 2025</b> (badanie sponsorowane przez firmę Bayer Vietnam). | <p><b>Metody</b><br/>Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa zostały przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) oraz rozszerzeniem PRISMA przeznaczonym specjalnie dla metaanaliz sieciowych (PRISMA-NMA). Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO pod numerem CRD42024588472.</p> <p><b>Cel</b><br/>Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwzakrzepowych (w tym DOAC i VKA) u pacjentów z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>PubMed, Embase, Web of Science.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od momentu powstania danych do dnia 31 sierpnia 2024 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Badana populacja skupiała się w szczególności na pacjentach z migotaniem przedsionków, u których wystąpiły wskazania do doustnej antykoagulacji.</p> <p><b>Interwencja</b><br/>Apiksaban<br/>Dabigatran<br/>Rywaroksaban<br/>Edoksaban</p> <p><b>Komparator</b><br/>VKA</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>Granger 2011, Connolly 2009, Giugliano 2013, Patel 2011, Hori 2012, Mao 2013, Guimaraes 2020, Miegheem 2021, Reinecke 2023, Pokorney 2022, De Vriese 2020.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność</b><br/><u>Udar mózgu lub zatorowość ogólnoustrojowa RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,80 (0,50; 1,29)<br/>Apiksaban vs dabigatran: 1,00 (0,59; 1,68)</p> <p><u>Zawał mięśnia sercowego RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,94 (0,64; 1,37)<br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,63 (0,42; 0,94), p=0,0238.</p> <p><u>Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,93 (0,76; 1,12)<br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,99 (0,86; 1,15)</p> <p><u>Złożony wynik skuteczności RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,89 (0,78; 1,02)<br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,96 (0,85; 1,08)</p> <p><u>Korzyść kliniczna netto RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,81 (0,56; 1,18)<br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,98 (0,59; 1,60)</p> <p><b>Profil bezpieczeństwa</b><br/><u>Poważne krwawienie RR (95% CI)</u><br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,93 (0,42; 2,04)<br/>Apiksaban vs dabigatran: 0,98 (0,34; 2,80)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>Ranking leków wykazał, że rywaroksaban ma najbardziej zrównoważony profil ryzyka i korzyści spośród DOAC dla pacjentów z AF.<br/>W zakresie wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia oraz bezpieczeństwa, rywaroksaban wykazał przewagę nad apiksabanem.<br/>W zakresie punktu końcowego SSE apiksaban wykazał przewagę w porównaniu z VKA, w porównaniu z dabigatranem ryzyko wystąpienia SSE było takie same w obu przypadkach.</p> |



| Badanie (źródło finansowania) | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                          | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                            | <p>W zakresie punktu końcowego dotyczącego zawału mięśnia sercowego apiksaban w porównaniu z dabigatranem okazał się lepszy, a różnica osiągnęła istotność statystyczną.</p> <p>W zakresie punktu końcowego dotyczącego śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny apiksaban w porównaniu z dabigatranem wykazał bardzo podobne ryzyko śmiertelności.</p> <p>W zakresie punktu końcowego dotyczącego złożonego wyniku skuteczności wyniki są bardzo zbliżone do tych osiągniętych w zakresie punktu dotyczącego śmiertelności z wszystkich przyczyn.</p> <p>W zakresie punktu końcowego dotyczącego korzyści klinicznej netto apiksaban w porównaniu z dabigatranem wykazał nieznaczną korzyść.</p> <p>W zakresie punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa (poważne krwawienie), apiksaban w porównaniu do dabigatranu okazał się bezpieczniejszy.</p>                                                                                                                                                                           |
| Miller 2012 (brak)            | <p><b>Metody</b><br/>W niniejszym badaniu zastosowano wytyczne PRISMA dotyczące raportowania przeglądów systematycznych i metaanaliz RCT5. Ocenę jakości uwzględnionych badań przeprowadzono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka błędów systematycznych. Oszacowano zbiorcze ryzyko względne (RR) i odpowiadające mu 95% przedziały ufności (CI) przy użyciu modeli efektów losowych DerSimoniana i Lairda, które uwzględniają zmienność wewnątrz i między badaniami. Wszystkie analizy przeprowadzono przy użyciu programu Stata.</p> <p><b>Cel</b><br/>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych z warfaryną u pacjentów z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>Biblioteka Cochrane, Embase, MEDLINE, Science Citation Index Expanded oraz bazy</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Interwencja</b><br/>Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban.</p> <p><b>Komparator</b><br/>Warfaryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET AF.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo HR (95% CI)</b><br/><u>Wszystkie udary lub zatorowości ogólnoustrojowe</u><br/>Apiksaban vs warfaryna: 0,79 (0,66; 0,95)</p> <p><u>Udar niedokrwienny lub nieokreślony</u><br/>Apiksaban vs warfaryna: 0,92 (0,74; 1,13)</p> <p><u>Udar krwotoczny</u><br/>Apiksaban vs warfaryna: 0,51 (0,35; 0,75)</p> <p><u>Zawał mięśnia sercowego</u><br/>Apiksaban vs warfaryna: 0,88 (0,66; 1,17)</p> <p><u>Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny</u><br/>Apiksaban vs warfaryna: 0,89 (0,80; 0,998)</p> <p><u>Śmiertelność naczyniowa</u><br/>Apiksaban vs warfaryna: 0,89 (0,76; 1,04)</p> <p><u>Poważne krwawienie</u><br/>Apiksaban vs warfaryna: 0,69 (0,60; 0,80)</p> <p><u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u><br/>Apiksaban vs warfaryna: 0,89 (0,70; 1,15)</p> <p><u>Krwotok śródczaszkowy</u><br/>Apiksaban vs warfaryna: 0,42 (0,30; 0,58)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>Terapia apiksabanem okazała się być skuteczniejsza i bezpieczniejsza od terapii warfaryną.</p> |

| Badanie (źródło finansowania)                                                  | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                            | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                | <p>danych prac dyplomowych i rozpraw doktorskich ProQuest.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od momentu powstania danych do lipca 2011 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Mitchell 2013 (badanie zostało sfinansowane przez firmę Bristol Myers Squibb). | <p><b>Metody</b><br/>Przed rozpoczęciem opracowano protokół przeglądu systematycznego w celu zdefiniowania wszystkich aspektów przeglądu. Jakość badań RCT została oceniona zgodnie z listą kontrolną metodologii szczegółowo opisaną w załączniku D do podręcznika wytycznych National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2009 r. Metody metaanalizy sieciowej opierają się na zasadach porównań pośrednich i zachowują porównania randomizowane w ramach każdego badania. Do przeprowadzenia bayesowskiej analizy metaanalizy sieciowej (NMA) wykorzystano oprogramowanie WinBUGS (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, Wielka Brytania). Do obliczenia współczynnika ryzyka (HR) dla wszystkich terapii w porównaniu z innymi terapiami zastosowano prawdopodobieństwo Poissona z logarytmiczną funkcją łączącą. Wartości punktowe i 95% przedziały wiarygodności dla współczynników ryzyka (HR) zostały zamodelowane przy użyciu metod łańcucha Markowa Monte Carlo.</p> <p><b>Cel</b><br/>Oceny względnej skuteczności i</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, rywaroksaban, dabigatran, warfaryna/VKA, aspiryna, kłopidogrel, edoksaban, Ximelagatran.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET AF.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo HR (95% CI)</b><br/><u>Udar + zator ogólnoustrojowy</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,22 (0,92; 1,63)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,91 (0,71; 1,16)</p> <p><u>Każdy udar</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,23 (0,91; 1,67)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,88 (0,68; 1,14)</p> <p><u>Zator ogólnoustrojowy</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,39 (0,51; 3,86)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,19 (0,48; 2,91)</p> <p><u>Udar krwotoczny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,98 (0,94; 4,41)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,87 (0,49; 1,55)</p> <p><u>Udar niedokrwienny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,27 (0,91; 1,81)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,98 (0,73; 1,31)</p> <p><u>Zawał mięśnia sercowego</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,69 (0,45; 1,05)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,95 (0,66; 1,38)</p> <p><u>Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,01 (0,86; 1,20)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,97 (0,83; 1,14)</p> <p><u>Śmiertelny udar mózgu</u></p> |

| Badanie (źródło finansowania) | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <p>bezpieczeństwa nowatorskich doustnych leków przeciwzakrzepowych.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>Medline, Embase, Cinahl, Biosis, The Cochrane Library.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Pierwotne wyszukiwanie przeprowadzono w maju 2011 r. To samo wyszukiwanie powtórzono w lutym 2012 r. w celu zidentyfikowania wszelkich badań wprowadzonych do baz danych od maja 2011 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p> |                   | <p>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,23 (0,65; 2,42)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,89 (0,52; 1,51)</p> <p><u>Udar powodujący niepełnosprawność</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,09 (0,64; 1,87)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,08 (0,61; 1,92)</p> <p><u>Udar bez niepełnosprawności</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,34 (0,85; 2,16)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,85 (0,57; 1,25)</p> <p><u>Krwotok śródczaszkowy</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,98 (0,60; 1,64)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,58 (0,36; 0,93)</p> <p><u>Poważne krwawienie</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,74 (0,61; 0,90)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,66 (0,54; 0,81)</p> <p><u>Krwawienie z przewodu pokarmowego</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,60 (0,43; 0,86)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,61 (0,43; 0,85)</p> <p><u>Klinicznie istotne krwawienie niebędące poważnym</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: nie podano<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,66 (0,56; 0,78)</p> <p><u>Jakiegolwiek krwawienie</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,78 (0,72; 0,84)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,67 (0,62; 0,73)</p> <p><u>„Inne” poważne krwawienie</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,73 (0,58; 0,91)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,70 (0,56; 0,87)</p> <p><u>Wycofania</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,66 (0,60; 0,74)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,85 (0,78; 0,92)</p> <p><b>Wnioski</b></p> |

| Badanie (źródło finansowania)                                                  | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Dabigatran wykazał nieznaczną przewagę w stosunku do apiksabanu w zakresie następujących punktów: udar + zator ogólnoustrojowy, każdy udar, zator ogólnoustrojowy, udar niedokrwienny, śmiertelny udar mózgu oraz udar bez niepełnosprawności. Wykazano znacznie wyższe ryzyko udarów krwotocznych u pacjentów przyjmujących apiksaban od tych, którzy otrzymywali dabigatran, jednak nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy między lekami. Rywaroksaban wykazał nieznaczną przewagę w zakresie skuteczności w przypadku zatoru ogólnoustrojowego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Morimoto 2015</b> (badanie sponsorowane przez firmę Bayer, Osaka, Japonia). | <p><b>Metody</b><br/>Przeprowadzono metaanalizę sieciową w celu porównania NOAC w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z migotaniem przedsionków. W ramach przeglądu literatury uwzględniliśmy wszystkie randomizowane badania kontrolowane III fazy (RCT) dotyczące NOAC do analizy pierwotnej. Ze względu na charakter naszego projektu badania nie była wymagana zgoda komisji bioetycznej ani świadoma zgoda pacjentów.</p> <p><b>Cel</b><br/>Porównania NOAC w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>PubMed, Embase, and the Cochrane Database of Systematic Reviews.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od 1 stycznia 2002 r. do 31 grudnia 2013 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z przewlekłym lub napadowym migotaniem przedsionków, niezależnie od przyczyny.</p> <p><b>Interwencja</b><br/>Apiksaban, betryksaban, dabigatran, edoksaban i rywaroksaban, ximelagatran.</p> <p><b>Komparator</b><br/>Warfaryna, idraparinuks i aspiryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>AMADEUS, ARISTOTLE, AVERROES, ENGAGE, JROCKET, RELY, ROCKET AF, SPORTIF III, SPORTIF V, ARISTOTLE-J, PETRO, NCT01136408.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo OR (95% CI)</b><br/><u>Złożony punkt końcowy</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,03 (0,75; 1,47)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,93 (0,73; 1,19)</p> <p><u>Udar</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,05 (0,74; 1,43)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,98 (0,75; 1,25)</p> <p><u>Poważne krwawienie</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,64 (0,5; 0,82)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,68 (0,55; 0,83)</p> <p><u>Zawał mięśnia sercowego</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,54 (0,34; 0,84)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,11 (0,74; 1,64)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>Apiksaban wykazał lepszą skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu do rywaroksabanu w zakresie wszystkich punktów końcowych za wyjątkiem punktu dotyczącego zawału mięśnia sercowego, gdzie rywaroksaban wykazał niewielką przewagę. W porównaniu z dabigatranem, apiksaban był lepszy w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, a w przypadku złożonego punktu końcowego i udaru wykazał równoważność w działaniu.</p> |
| <b>Sardar 2013</b> (brak)                                                      | <b>Metody</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Populacja</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Wyniki</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Badanie (źródło finansowania) | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                           | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <p>W analizie uwzględniono trzy randomizowane badania kontrolowane (RCT), obejmujące łącznie 14 527 pacjentów, w których porównano NOAC (apiksaban, dabigatran i rywaroksaban) z warfaryną. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był udar niedokrwienno, a pierwszorzędowym punktem końcowym bezpieczeństwa było krwawienie śródczaszkowe. Do połączenia danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z różnych RCT wykorzystano modele z efektami losowymi. Do bezpośrednich i pośrednich porównań wykorzystano odpowiednio oprogramowanie RevMan i Stata.</p> <p><b>Cel</b><br/>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych (NOAC) z warfaryną u pacjentów z AF i przebiegiem udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienno (TIA).</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>PubMed, Cochrane CENTRAL, EMBASE, CINAHL.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od stycznia 2001 r. do września 2012 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p> | <p>Pacjenci z migotaniem przedsionków i przebiegiem udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienno (TIA).</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, rywaroksaban, dabigatran, warfaryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE.</p> | <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo OR (95% CI)</b><br/><u>Udar lub zatorowość ogólnoustrojowa</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,01 (0,62; 1,65)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,81 (0,55; 1,18)</p> <p><u>Udar krwotoczny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,44 (0,44; 4,77)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,54 (0,23; 1,29)</p> <p><u>Udar mózgu</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,93 (0,56; 1,55)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,75 (0,51; 1,11)</p> <p><u>Niepełnosprawność i udar śmiertelny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,20 (0,64; 2,29)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,93 (0,55; 1,58)</p> <p><u>Poważne krwawienie</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,19 (0,13; 0,28)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,19 (0,14; 0,28)</p> <p><u>Krwotok śródczaszkowy</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,90 (0,37; 2,22)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,51 (0,24; 1,07)</p> <p><u>Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,49 (0,23; 1,05)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: brak danych</p> <p><b>Wnioski</b><br/>Apiksaban okazał się być mniej skuteczny od dabigatranu w zakresie punktu końcowego dotyczącego udaru krwotocznego, udaru śmiertelnego oraz udaru powodującego niepełnosprawność. W porównaniu z rywaroksabanem, apiksaban wyjął lepszą skuteczność i bezpieczeństwo.</p> |

| Badanie (źródło finansowania)                                                                                                                                                                                                                                                                   | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Tawfik 2016</b> (Główna autorka (AT) otrzymała granty od Uniwersytetu w Toronto, Toronto Health Economics and Technology Assessment Collaborative oraz rządu prowincji Ontario w formie stypendium Ontario Graduate Scholarship, które pomogły jej w ukończeniu badań doktoranckich).</p> | <p><b>Metody</b><br/>Wybrano randomizowane badania kontrolowane z udziałem pacjentów z AF, w których porównano co najmniej dwa z następujących leków: placebo, aspirynę, terapię skojarzoną aspiryną i kłopidogrelem, warfarynę, dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban. Przeprowadzono bayesowskie metaanalizy sieciowe dla wyników dotyczących wszystkich udarów, udaru niedokrwinnego, zawału mięśnia sercowego, śmiertelności ogólnej, poważnego krwawienia i krwotoków śródczaszkowych. W ramach pracy dyplomowej opracowano i zweryfikowano protokół, ale nie został on zarejestrowany; protokół jest dostępny u autorów na żądanie.</p> <p><b>Cel</b><br/>Porównanie względnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania aspiryny, terapii skojarzonej aspiryna + kłopidogrel, warfaryny w dawkach dostosowanych do indywidualnych potrzeb, dabigatranu 110 mg, dabigatranu 150 mg, rywaroksabanu, apiksabanu, edoksabanu w wysokiej dawce, edoksaban w niskiej dawce oraz placebo u pacjentów z migotaniem przedsionków, z wykorzystaniem podejścia bayesowskiego metaanalizy sieciowej.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>Medline Ovid, Embase Ovid, Cochrane Central Register of Controlled Trials.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b></p> | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, warfaryna, aspiryna, kłopidogrel, placebo, edoksaban.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>ACTIVE-A, ACTIVE-W, AFASAK, AFASAK 2, ARISTOTLE, AVERROES, BAFTA, CAFA, EAFT, ENGAGE-AF, JAST, LASAF, RE-LY, ROCKET-AF, SPAF I, WASPO.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność i bezpieczeństwo RR (95% CI)</b><br/><u>Wszystkie udary</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,80 (0,6; 1,06)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,04 (0,8; 1,35)</p> <p><u>Udar niedokrwinienny</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,78 (0,56; 1,09)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,97 (0,72; 1,32)</p> <p><u>Zawał mięśnia sercowego</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,38 (0,95; 2,02)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 0,95 (0,65; 1,36)</p> <p><u>Ogólna śmiertelność</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,00 (0,85; 1,19)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,06 (0,91; 1,23)</p> <p><u>Poważne krwawienie</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 1,33 (1,1; 1,62)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,46 (1,2; 1,78)</p> <p><u>Krwotok śródczaszkowy</u><br/>Apiksaban vs dabigatran 150 mg: 0,98 (0,6; 1,58)<br/>Apiksaban vs rywaroksaban: 1,55 (0,98; 2,46)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>Apiksaban okazał się być mniej skuteczny i bezpieczny od dabigatranu w zakresie punktu końcowego dotyczącego zawału mięśnia sercowego oraz poważnych krwawień. W porównaniu do rywaroksabanu, apiksaban okazał się być mniej bezpieczną terapią w zakresie poważnych krwawień oraz krwotoków śródczaszkowych.</p> |

| Badanie (źródło finansowania) | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <p>Medline Ovid (od 1946 r. do października 2015 r.), Embase Ovid (od 1980 r. do października 2015 r.) oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, wydanie 9, 2015 r.).</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Wolfe 2018 (brak)             | <p><b>Metody</b><br/>Niniejsza metaanaliza została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration oraz rozszerzeniem PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) dotyczącym metaanaliz sieciowych. Szacunki przedstawiono jako iloraz szans (OR) z 95% przedziałem wiarygodności (CR.I) w bayesowskiej metaanalizie sieciowej (NMA) oraz jako OR z 95% przedziałem ufności (CI) w tradycyjnych metaanalizach. Względne prawdopodobieństwo rankingu każdej grupy wygenerowano na podstawie powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu (SUCRA).</p> <p><b>Cel</b><br/>Określenie różnicy w ryzyku wystąpienia krwotoku śródmózgowego między DOAC.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>PubMed/MEDLINE, EMBASE and CENTRAL.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od daty powstania do 31 grudnia 2017 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Przegląd przeprowadzony przez</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Podgrupa pacjentów z migotaniem przedsionków z bez wad zastawkowych.</p> <p><b>Interwencja/Komparator</b><br/>Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, warfaryna.</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>ARISTOTLE, ARISTOTLE-J, AVERROES, ENGAGE AF-TIMI 48, RE-LY, ROCKET-AF, J ROCKET-AF.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Bezpieczeństwo OR (95% CI)</b><br/><u>Krwotok śródczaszkowy</u><br/>Apiksaban 2,5 mg vs dabigatran 150 mg: 0,75 (0,04; 3,93)<br/>Apiksaban 5 mg vs dabigatran 150 mg: 1,20 (0,70; 2,22)<br/>Apixaban 2,5 mg vs rywaroksaban: 0,41 (0,03; 2,20)<br/>Apixaban 5 mg vs rywaroksaban: 0,41 (0,03; 2,20): 0,69 (0,43; 1,21)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>Apiksaban w dawce 2,5 mg w porównaniu z dabigatranem i rywaroksabanem wykazał się lepszym profilem bezpieczeństwa. Natomiast w dawce 5 mg jego profil bezpieczeństwa okazał się być nieznacznie gorszy w porównaniu z dabigatranem 150 mg.</p> |



| Badanie (źródło finansowania)                                                                                                                                                                                            | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                          | dwóch niezależnych badaczy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Xu 2023</b> (badanie sponsorowane przez granty z <i>the Natural Science Foundation of Fujian Province of China</i> [grant nr 2018Y0037] i <i>the Fujian Medical Innovation Project</i> [grant nr 2019-CX-19]).</p> | <p><b>Metody</b><br/>Badanie to zostało przeprowadzone zgodnie z zaleceniami zawartymi w oświadczeniu Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Preferowane elementy raportowania przeglądów systematycznych i metaanaliz).</p> <p><b>Cel</b><br/>Określenie bezpieczeństwa stosowania bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych (DOAC) w profilaktyce i leczeniu udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF).</p> <p><b>Przeszukane bazy</b><br/>PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b><br/>Od momentu utworzenia każdej bazy danych do 6 stycznia 2021 r.</p> <p><b>Liczba badaczy</b><br/>Wyodrębnianie danych zostało przeprowadzone niezależnie przez dwóch badaczy. Wszelkie spory zostały rozstrzygnięte w drodze dyskusji z trzecim badaczem.</p> | <p><b>Populacja</b><br/>Pacjenci z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych.</p> <p><b>Interwencja</b><br/>Dabigatran, apiksaban, rywaroksaban, edoksaban.</p> <p><b>Komparator</b><br/>Antagonista witaminy K (VKA).</p> <p><b>Włączone badania</b><br/>Do analizy włączono 23 badania RCT. 6 badań dotyczyło rywaroksabanu, 7 badań dotyczyło apiksabanu, 6 badań dotyczyło edoksabanu, a 4 badania dotyczyły dabigatranu.</p> | <p><b>Wyniki</b></p> <p><b>Skuteczność</b></p> <p><b>Bezpieczeństwo</b><br/> <u>Śmiertelne krwawienie RR (95% CI)</u><br/>           Apiksaban vs dabigatran: 0,61 (0,01; 33,33)<br/>           Apiksaban vs rywaroksaban: 1,24 (0,67-2,29)</p> <p><u>Poważne krwawienie RR (95% CI)</u><br/>           Apiksaban vs dabigatran: 1,09 (0,50; 2,38)<br/>           Apiksaban vs rywaroksaban: 0,68 (0,40-1,17)</p> <p><u>Krwawienie z przewodu pokarmowego RR (95% CI)</u><br/>           Apiksaban vs dabigatran: 0,82 (0,21; 3,12)<br/>           Apiksaban vs rywaroksaban: 0,93 (0,25-3,45)</p> <p><u>Krwotok śródczaszkowy RR (95% CI)</u><br/>           Apiksaban vs dabigatran: 1,18 (0,71; 1,96)<br/>           Apiksaban vs rywaroksaban: 0,57 (0,34-0,94)</p> <p><b>Wnioski</b><br/>           W rankingu skumulowanego prawdopodobieństwa (SUCRA) wystąpienia śmiertelnego krwawienia bezpieczeństwo poszczególnych interwencji zostało uszeregowane od najwyższego do najniższego w następującej kolejności: rywaroksaban, apiksaban, dabigatran.<br/>           W rankingu skumulowanego prawdopodobieństwa (SUCRA) wystąpienia poważnego krwawienia bezpieczeństwo poszczególnych interwencji zostało uszeregowane od najwyższego do najniższego w następującej kolejności: dabigatran, apiksaban, rywaroksaban.<br/>           W zestawieniu prawdopodobieństwa wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego bezpieczeństwo poszczególnych interwencji zostało uszeregowane od najwyższego do najniższego w następującej kolejności: apiksaban, rywaroksaban, dabigatran.<br/>           W rankingu prawdopodobieństwa wystąpienia krwotoku śródczaszkowego bezpieczeństwo poszczególnych interwencji zostało uszeregowane od najwyższego do najniższego w następującej kolejności: dabigatran, apiksaban, rywaroksaban.</p> |



| Badanie (źródło finansowania) | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|-------------------------------|----------|-------------------|------------------|
|-------------------------------|----------|-------------------|------------------|

VKA - antagonisty witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*); DOAC - bezpośredni doustny lek przeciwzakrzepowy (ang. *direct oral anticoagulant*); SSE - udar lub zator ogólnoustrojowy (ang. *stroke or systemic embolism*); AF - migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*); RR - ryzyko względne (ang. *relative risk*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); NOAC - nowy doustny lek przeciwzakrzepowy (ang. *novel oral anticoagulants*).

### 3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 3 kontrolowane badania kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

| Badanie                                                                                                                             | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                   | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Akronim badania</b><br>ARISTOTLE<br><b>Źródło finansowania</b><br>Badanie sponsorowane przez firmy Bristol-Myers Squibb i Pfizer | <b>Badanie 3 fazy:</b><br>Randomizowane, podwójnie zaślepione, podwójnie imitowane, wieloośrodkowe badanie<br><b>Interwencja</b><br>Apiksaban<br><b>Komparator</b><br>Warfaryna<br><b>Czas obserwacji</b><br>1,8 lat<br><b>Hipoteza</b><br>Non-inferiority | <b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci kwalifikujący się do badania mieli migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków w momencie włączenia do badania lub co najmniej dwa epizody migotania bądź trzepotania przedsionków, udokumentowane za pomocą elektrokardiografii, występujące w odstępie co najmniej 2 tygodni w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>Dodatkowo wymagane było występowanie co najmniej jednego z następujących czynników ryzyka udaru: <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek co najmniej 75 lat,</li> <li>przebyty udar, przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub zator systemowy,</li> <li>objawowa niewydolność serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub frakcja wyrzutowa lewej komory <math>\leq 40\%</math>,</li> <li>cukrzyca,</li> <li>nadciśnienie tętnicze wymagające leczenia farmakologicznego.</li> </ul> </li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>migotanie przedsionków spowodowane odwracalną przyczyną,</li> <li>umiarkowane lub ciężkie zwężenie zastawki mitralnej,</li> <li>choroby inne niż migotanie przedsionków wymagające leczenia przeciwzakrzepowego (np. sztuczna zastawka serca),</li> <li>udar w ciągu ostatnich 7 dni,</li> <li>konieczność stosowania aspiryny w dawce <math>&gt;165</math> mg na dobę lub jednoczesnego stosowania aspiryny i kłopidogrelu,</li> <li>ciężką niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy <math>&gt;2,5</math> mg/dl [221 <math>\mu\text{mol/l}</math>] lub klirens kreatyniny <math>&lt;25</math> ml/min).</li> </ul> <b>Liczba pacjentów</b><br>N=18 201 (ITT) | <b>Pierwszorzędowy</b><br>Udar lub zator systemowy<br><b>Pozostałe</b><br>Śmierć z jakiegokolwiek przyczyny;<br>Zawał mięśnia sercowego;<br>Udar, zator systemowy lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny;<br>Udar, zator systemowy, zawał mięśnia sercowego lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny;<br>Zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich;<br>Poważne krwawienie;<br>Poważne lub klinicznie istotne krwawienie niepoważne;<br>Jakiegokolwiek krwawienie;<br>Inne zdarzenia niepożądane;<br>Nieprawidłowości czynności wątroby |

| Badanie                                                                                                                | Metodyka                                                                                                                                                                                                                        | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                 | Interwencja: n=9 120<br>Komparator: n=9 081                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Akronim badania</b><br>RE-LY<br><b>Źródło finansowania</b><br>Badanie sponsorowane przez firmę Boehringer Ingelheim | <b>Badanie 3 fazy:</b><br>Prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe badanie<br><b>Interwencja</b><br>Dabigatran<br><b>Komparator</b><br>Warfaryna<br><b>Czas obserwacji</b><br>2,0 lata<br><b>Hipoteza</b><br>Non-inferiority | <b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• migotanie przedsionków udokumentowane w następujący sposób: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Migotanie przedsionków jest potwierdzone zapisem elektrokardiograficznym (EKG) w dniu badania przesiewowego lub randomizacji.</li> <li>○ Pacjent miał objawowy epizod napadowego lub utrwalonego migotania przedsionków, udokumentowany 12-odprowadzeniowym zapisem EKG w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją.</li> <li>○ Istnieje dokumentacja objawowego lub bezobjawowego napadowego bądź utrwalonego migotania przedsionków w co najmniej dwóch odrębnych przypadkach, występujących w odstępie co najmniej 1 dnia, z których jeden miał miejsce w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją. W takim przypadku migotanie przedsionków może być udokumentowane za pomocą 12-odprowadzeniowego EKG, zapisu rytmu, elektrogramu z rozrusznika serca/ICD lub badania Holter EKG. Czas trwania epizodu migotania przedsionków powinien wynosić co najmniej 30 sekund. Elektrogramy (nie kanały markerowe ani epizody zmiany trybu pracy) pochodzące z rozruszników lub defibrylatorów mogą być użyte do udokumentowania tylko jednego epizodu napadowego lub utrwalonego migotania przedsionków.</li> </ul> </li> <li>• Oprócz udokumentowanego migotania przedsionków pacjenci muszą spełniać jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Przebyte: udar, przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub zator systemowy,</li> <li>○ Frakcja wyrzutowa lewej komory &lt;40%, potwierdzona echokardiograficznie, badaniem radionuklidowym lub angiogramem kontrastowym w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>○ Objawowa niewydolność serca w klasie II lub wyższej według klasyfikacji New York Heart Association (NYHA) w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>○ Wiek co najmniej 75 lat,</li> <li>○ Wiek co najmniej 65 lat oraz jedno z poniższych:</li> </ul> </li> </ul> | <b>Pierwszorzędowy</b><br>Udar lub zator systemowy<br><b>Pozostałe</b><br>Zawał;<br>Zatorowość płucna;<br>Hospitalizacja;<br>Zgon z jakiegokolwiek przyczyny;<br>Zgon z przyczyn naczyniowych;<br>Udar, zator systemowy, zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego, zgon lub poważne krwawienie;<br>Poważne krwawienie;<br>Niewielkie krwawienie;<br>Poważne lub niewielkie krwawienie;<br>Krwawienie śródczaszkowe;<br>Krwawienie pozaczaszkowe;<br>Zdarzenia niepożądane;<br>Zdarzenia niepożądane związane z czynnością wątroby |

| Badanie | Metodyka | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Punkty końcowe |
|---------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cukrzyca leczona farmakologicznie,</li> <li>▪ Udokumentowana choroba wieńcowa (dowolne z poniższych: przebyty zawał mięśnia sercowego, dodatni test wysiłkowy, dodatnie badanie scyntygraficzne perfuzji, przebyty zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego [CABG] lub przeszłokoronarnej interwencji wieńcowej [PCI], angiogram wykazujący co najmniej 75% zwężenie w dużej tętnicy wieńcowej),</li> <li>▪ Nadciśnienie tętnicze wymagające leczenia farmakologicznego.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek co najmniej 18 lat w momencie włączenia do badania.</li> <li>• Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wywiad wskazujący na chorobę zastawek serca (np. zastawka protezowana lub hemodynamicznie istotna wada zastawkowa).</li> <li>• Ciężki, powodujący niepełnosprawność udar w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub jakiegokolwiek udar w ciągu ostatnich 14 dni.</li> <li>• Stany związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Poważna operacja chirurgiczna w ciągu ostatniego miesiąca.</li> <li>○ Planowany zabieg chirurgiczny lub interwencja w ciągu najbliższych 3 miesięcy.</li> <li>○ Wywiad krwawienia wewnątrzczaszkowego, wewnątrzgałkowego, rdzeniowego, zaotrzewnowego lub samoistnego krwawienia dostawowego.</li> <li>○ Krwotok z przewodu pokarmowego w ciągu ostatniego roku.</li> <li>○ Objawowa lub potwierdzona endoskopowo choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy w ciągu ostatnich 30 dni.</li> <li>○ Zaburzenia krwotoczne lub skaza krwotoczna.</li> </ul> </li> </ul> |                |

| Badanie | Metodyka | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Punkty końcowe |
|---------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Konieczność stosowania leczenia przeciwzakrzepowego z powodu chorób innych niż migotanie przedsionków.</li> <li>○ Stosowanie leków fibrynolitycznych w ciągu 48 godzin przed włączeniem do badania.</li> <li>○ Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe &gt;180 mm Hg i/lub rozkurczowe &gt;100 mm Hg).</li> <li>○ Niedawno rozpoznany nowotwór lub radioterapia (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) oraz przewidywany czas przeżycia krótszy niż 3 lata.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwwskazania do leczenia warfaryną.</li> <li>• Odwracalne przyczyny migotania przedsionków (np. zabieg kardiochirurgiczny, zatorowość płucna, nieleczona nadczynność tarczycy).</li> <li>• Planowane wykonanie ablacji żył płucnych lub zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia migotania przedsionków.</li> <li>• Ciężkie upośledzenie czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny <math>\leq 30</math> ml/min).</li> <li>• Czynne infekcyjne zapalenie wsierdza.</li> <li>• Czynna choroba wątroby, w tym między innymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Utrzymujące się zwiększenie aktywności ALT, AST lub fosfatazy alkalicznej powyżej dwukrotnej górnej granicy normy.</li> <li>○ Czynne zapalenie wątroby typu C (pozytywny wynik HCV RNA).</li> <li>○ Czynne zapalenie wątroby typu B (dodatni antygen HBs i przeciwciała anty-HBc IgM).</li> <li>○ Czynne zapalenie wątroby typu A.</li> </ul> </li> <li>• Kobiety w ciąży lub w wieku rozrodczym, które odmawiają stosowania medycznie akceptowalnej formy antykoncepcji przez cały okres trwania badania.</li> <li>• Niedokrwistość (poziom hemoglobiny &lt;100 g/L) lub małopłytkowość (liczba płytek krwi &lt;100 × 10<sup>9</sup>/L).</li> <li>• Pacjenci, u których podczas wcześniejszej ekspozycji na ksymelagatran wystąpił wzrost aktywności aminotransferaz.</li> <li>• Pacjenci, którzy przyjmowali lek eksperymentalny w ciągu ostatnich 30 dni.</li> </ul> |                |

| Badanie                                                                                                                                                                              | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                          | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci uznani przez badacza za niewiarygodnych, z przewidywaną długością życia krótszą niż czas trwania badania z powodu współistniejących chorób, lub tacy, u których jakkolwiek stan – zdaniem badacza – uniemożliwia bezpieczny udział w badaniu (np. uzależnienie od narkotyków, nadużywanie alkoholu)</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów</b><br/> N=18 113 (ITT)<br/> Interwencja: 110 mg n=6 015<br/> 150 mg n=6 076<br/> Komparator: n=6 022</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Akronim badania</b><br>ROCKET AF<br><b>Źródło finansowania</b><br>Badanie sponsorowane przez firmy Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development and Bayer HealthCare | <b>Badanie 3 fazy:</b><br>Prospektywne, randomizowane, podwójnie ślepe, wieloośrodkowe badanie<br><b>Interwencja</b><br>Rywaroksaban<br><b>Komparator</b><br>Warfaryna<br><b>Czas obserwacji</b><br>707 dni<br><b>Hipoteza</b><br>Non-inferiority | <b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mężczyźni i kobiety w wieku <math>\geq 18</math> lat z niezastawkowym migotaniem przedsionków.</li> <li>Migotanie przedsionków musi być udokumentowane zapisem EKG (np. 12-odprowadzeniowe EKG, zapis rytmu, Holter, zapis z rozrusznika serca) w ciągu 30 dni przed randomizacją. Dodatkowo uczestnicy muszą mieć udokumentowane migotanie przedsionków w dokumentacji medycznej w okresie do 1 roku przed oraz co najmniej 1 dzień przed kwalifikującym zapisem EKG. Dowód ten może pochodzić z notatki w dokumentacji pacjenta (np. karta medyczna, wypis ze szpitala).</li> <li>Uczestnicy z nowo rozpoznany migotaniem przedsionków są kwalifikowani, pod warunkiem że: <ul style="list-style-type: none"> <li>istnieje dowód, iż migotanie przedsionków ma charakter niezastawkowy,</li> <li>nie planuje się wykonania kardiowersji,</li> <li>istnieją zapisy EKG z dwóch różnych dni, wykonane w odstępie 24 godzin, potwierdzające migotanie przedsionków.</li> </ul> </li> <li>Uczestnicy z przebyłym wcześniej udarem niedokrwinnym, przemijającym atakiem niedokrwinnym (TIA) lub zatorowością pozamózgową pochodzenia kardiogennej, lub posiadający dwa lub więcej z poniższych czynników ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> <li>niewydolność serca i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory <math>\leq 35\%</math>,</li> <li>nadciśnienie tętnicze (zdefiniowane jako stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych w ciągu 6 miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną lub utrzymujące się ciśnienie skurczowe <math>&gt; 140</math> mmHg lub rozkurczowe <math>&gt; 90</math> mmHg),</li> <li>wiek <math>\geq 75</math> lat,</li> </ul> </li> </ul> | <b>Pierwszorzędowy</b><br>Udar lub zator systemowy<br><b>Pozostałe</b><br>Udar, zator systemowy lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;<br>Udar, zator systemowy, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawał mięśnia sercowego;<br>Udar;<br>Skutki udaru;<br>Zator systemowy;<br>Zawał mięśnia sercowego;<br>Zgon z jakiegokolwiek przyczyny;<br>Poważne lub klinicznie istotne krwawienie niepożądane;<br>Poważne krwawienie;<br>Zdarzenia niepożądane;<br>Zdarzenia niepożądane wymagające leczenia |

| Badanie | Metodyka | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Punkty końcowe |
|---------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>o cukrzyca (zdefiniowana jako wywiad cukrzycy typu 1 lub typu 2 albo stosowanie leków przeciwcukrzycowych w ciągu 6 miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną).</li> <li>• Kobiety muszą być po menopauzie (co najmniej 2 lata), wysterylizowane chirurgicznie, pozostawać w abstynencji lub - jeśli są aktywne seksualnie - stosować skuteczną metodę antykoncepcji (np. doustne środki antykoncepcyjne na receptę, iniekcje antykoncepcyjne, wkładkę wewnątrzmaciczną, metodę podwójnej bariery, plaster antykoncepcyjny, sterylizację partnera) przed rozpoczęciem i przez cały okres trwania badania; kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego <math>\beta</math>-hCG w surowicy podczas badania przesiewowego.</li> <li>• Uczestnicy muszą podpisać formularz świadomej zgody, potwierdzający, że rozumieją cel i procedury badania oraz wyrażają chęć udziału w nim.</li> <li>• Aby wziąć udział w opcjonalnej części farmakogenomicznej badania, uczestnicy muszą podpisać osobny formularz świadomej zgody na badania DNA, wyrażający zgodę na udział w farmakogenomicznym komponencie badania (jeśli pozwalają na to lokalne przepisy).</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemodynamicznie istotne zwężenie zastawki mitralnej</li> <li>• Zastawka serca z protezą (dozwolone są: anuloplastyka z pierścieniem protezowym lub bez, komisurotomia i/lub walwuloplastyka)</li> <li>• Planowana kardiowersja (elektryczna lub farmakologiczna)</li> <li>• Przemijające migotanie przedsionków spowodowane odwracalnym zaburzeniem (np. tyreotoksykoza, zatorowość płucna, niedawny zabieg chirurgiczny, zawał mięśnia sercowego)</li> <li>• Stwierdzony obecnie śluzak przedsionka lub skrzeplina w lewej komorze</li> <li>• Czynne zapalenie wsierdza</li> <li>• Czynne krwawienie wewnętrzne</li> <li>• Wywiad lub stan związany ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, w tym m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Poważny zabieg chirurgiczny lub uraz w ciągu 30 dni przed wizytą randomizacyjną</li> <li>o Klinicznie istotne krwawienie z przewodu pokarmowego w ciągu 6 miesięcy przed wizytą randomizacyjną</li> <li>o Wywiad krwawienia wewnątrzczaszkowego, wewnątrzgałkowego, rdzeniowego lub samoistnego krwawienia dostawowego</li> </ul> </li> </ul> |                |

| Badanie | Metodyka | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Punkty końcowe |
|---------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Przewlekłe zaburzenie krwotoczne</li> <li>○ Znany nowotwór wewnątrzczaszkowy, malformacja tętniczo-żylna lub tętniak</li> <li>• Planowany zabieg inwazyjny z potencjalnym ryzykiem niekontrolowanego krwawienia, w tym poważna operacja</li> <li>• Liczba płytek krwi <math>&lt;90\ 000/\mu\text{l}</math> podczas wizyty przesiewowej</li> <li>• Utrzymujące się niekontrolowane nadciśnienie: ciśnienie skurczowe <math>\geq 180</math> mmHg lub rozkurczowe <math>\geq 100</math> mmHg</li> <li>• Ciężki, powodujący niepełnosprawność udar (wynik w skali zmodyfikowanej Rankina 4-5 włącznie) w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub jakiegokolwiek udar w ciągu 14 dni przed wizytą randomizacyjną</li> <li>• Przemijający atak niedokrwienny (TIA) w ciągu 3 dni przed wizytą randomizacyjną</li> <li>• Wskazanie do terapii przeciwzakrzepowej z powodu innej choroby niż migotanie przedsionków (np. żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)</li> <li>• Leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aspiryną w dawce <math>&gt;100</math> mg na dobę</li> <li>○ Aspiryną w skojarzeniu z tienopirydynami w ciągu 5 dni przed randomizacją</li> <li>○ Dożylnymi lekami przeciwplatekowymi w ciągu 5 dni przed randomizacją</li> <li>○ Lekami fibrynolitycznymi w ciągu 10 dni przed randomizacją</li> </ul> <p>Uwaga: monoterapia aspiryną <math>\leq 100</math> mg lub monoterapia tienopirydyną jest dozwolona.</p> </li> <li>• Przewidywana konieczność długotrwałego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)</li> <li>• Ogólnoustrojowe leczenie silnym inhibitorem cytochromu P450 3A4 (np. ketokonazolem lub inhibitorami proteazy) w ciągu 4 dni przed randomizacją lub planowane takie leczenie w czasie trwania badania</li> <li>• Leczenie silnym induktorem cytochromu P450 3A4 (np. ryfampicyną) w ciągu 4 dni przed randomizacją lub planowane takie leczenie w czasie trwania badania</li> <li>• Niedokrwistość (hemoglobina <math>&lt;10</math> g/dl) podczas wizyty przesiewowej</li> <li>• Ciąża lub karmienie piersią</li> <li>• Jakiegokolwiek inne przeciwwskazanie do stosowania warfaryny</li> <li>• Znana infekcja HIV w momencie badania przesiewowego</li> <li>• Obliczony klirens kreatyniny (CLcr) <math>&lt;30</math> ml/min podczas wizyty przesiewowej (patrz Załącznik 4 - sposób obliczania CLcr)</li> </ul> |                |

| Badanie | Metodyka | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Punkty końcowe |
|---------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Znana istotna choroba wątroby (np. ostre zapalenie wątroby, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, marskość) lub ALT &gt;3× górna granica normy</li> <li>Poważna choroba współistniejąca związana z przewidywaną długością życia krótszą niż 2 lata</li> <li>Uzależnienie od narkotyków lub nadużywanie alkoholu w ciągu 3 lat przed wizytą randomizacyjną</li> <li>Przyjmowanie leku eksperymentalnego lub użycie eksperymentalnego wyrobu medycznego w ciągu 30 dni przed planowanym rozpoczęciem leczenia</li> <li>Uprzednia randomizacja w niniejszym badaniu lub innym badaniu z użyciem rywaroksabanu</li> <li>Znana alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik rywaroksabanu, warfaryny lub substancji pomocniczych placebo (w tym: laktozę, celulozę mikrokryształiczną, stearynian magnezu, hypromelozę, makrogol, kroskarmelozę sodową, laurylosiarczan sodu, tlenek tytanu/tlenek żelaza czerwony, skrobię kukurydzianą, laktozę jednowodną, skrobię preżelatynizowaną, barwniki FD&amp;C Red #6, Yellow #10, Blue #1, Yellow #6).</li> <li>Niemożliwość lub brak chęci przestrzegania procedur związanych z badaniem</li> <li>Pracownicy badacza lub ośrodka badawczego bezpośrednio zaangażowani w to badanie lub inne badania prowadzone przez tego badacza/ośrodek, a także członkowie ich rodzin.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów<br/>N=14 264 (ITT)<br/>Interwencja: n=7 131<br/>Komparator: n=7 133</p> |                |

ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*) ; AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); DNA - kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*); B-hCG - beta-gonadotropina kosmówkowa (ang. *Beta-human chorionic gonadotropin*); EKG - elektrokardiografia (ang. *electrocardiogram*); ITT - populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); HCV RNA - materiał genetyczny (kwas rybonukleinowy) wirusa zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus ribonucleic acid*).

## 3.4 Ocena jakości informacji

### Randomizowane badania kliniczne

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie



poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2 oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono pięć, najistotniejszych z punktu widzenia jednostki chorobowej punktów końcowych:

- udar lub zator systemowy,
- zawał mięśnia sercowego,
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny,
- poważne krwawienie,
- ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

**Rys. 4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo.**

| ID badania | Interwencja  | Komparator | Punkt końcowy                                             | Waga | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Ogólny błąd |
|------------|--------------|------------|-----------------------------------------------------------|------|----|----|----|----|----|-------------|
| ARISTOTLE  | Apiksaban    | Warfaryna  | Udar lub zator systemowy                                  | 1    | +  | +  | +  | +  | +  | +           |
| RE-LY      | Dabigatran   | Warfaryna  | Udar lub zator systemowy                                  | 1    | +  | +  | +  | +  | +  | +           |
| ROCKET AF  | Riwaroksaban | Warfaryna  | Udar lub zator systemowy                                  | 1    | +  | +  | +  | +  | +  | +           |
| ARISTOTLE  | Apiksaban    | Warfaryna  | Zawał mięśnia sercowego                                   | 1    | +  | +  | +  | +  | +  | +           |
| RE-LY      | Dabigatran   | Warfaryna  | Zawał mięśnia sercowego                                   | 1    | +  | +  | +  | +  | +  | +           |
| ROCKET AF  | Riwaroksaban | Warfaryna  | Zawał mięśnia sercowego                                   | 1    | +  | +  | +  | +  | +  | +           |
| ARISTOTLE  | Apiksaban    | Warfaryna  | Zgon z jakiegokolwiek przyczyny                           | 1    | +  | +  | +  | +  | +  | +           |
| RE-LY      | Dabigatran   | Warfaryna  | Zgon z jakiegokolwiek przyczyny                           | 1    | +  | +  | +  | +  | +  | +           |
| ROCKET AF  | Riwaroksaban | Warfaryna  | Zgon z jakiegokolwiek przyczyny                           | 1    | +  | +  | +  | +  | +  | +           |
| ARISTOTLE  | Apiksaban    | Warfaryna  | Poważne krwawienie                                        | 1    | +  | +  | +  | +  | +  | +           |
| RE-LY      | Dabigatran   | Warfaryna  | Poważne krwawienie                                        | 1    | +  | +  | +  | +  | +  | +           |
| ROCKET AF  | Riwaroksaban | Warfaryna  | Poważne krwawienie                                        | 1    | +  | +  | +  | +  | +  | +           |
| ARISTOTLE  | Apiksaban    | Warfaryna  | ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN | 1    | +  | +  | +  | +  | +  | +           |
| RE-LY      | Dabigatran   | Warfaryna  | ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN | 1    | +  | +  | +  | +  | +  | +           |
| ROCKET AF  | Riwaroksaban | Warfaryna  | ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN | 1    | +  | +  | +  | +  | +  | +           |

+ Niskie ryzyko  
? Pewne zastrzeżenia  
- Wysokie ryzyko

D1 - Proces randomizacji  
D2 - Odchylenia od zaplanowanych interwencji  
D3 - Brakujące dane wynikowe  
D4 - Pomiar efektu  
D5 - Selekcja raportowanych wyników

W przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych, uzyskano niskie ryzyko w zakresie popełnienia błędu systematycznego w każdej z kategorii – patrz Rys. 4, a co za tym idzie, niskie ryzyko ogólnego błędu.

Wszystkie analizowane badania zostały opisane jako próby kliniczne z poprawnie przeprowadzoną randomizacją. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji uznano za niskie w przypadku wszystkich uwzględnionych badań RCT. Punkty końcowe oceniane w badaniach były w większości przypadków oparte na obiektywnych pomiarach, przeprowadzonych standardowo i w taki sam sposób u wszystkich chorych biorących udział w badaniu, więc ryzyko błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego uznano za niskie. Podobnie, dla każdego z rozpatrywanych punktów końcowych uznano za niskie ryzyko pojawienia się błędu systematycznego wynikającego z wybiórczego prezentowania wyników – zaplanowane w badaniach punkty końcowe były raportowane i nie zmieniano planu analizy w zależności od uzyskanych wyników, a wyniki prezentowano w sposób spójny, z założonego okresu obserwacji.

### Opracowania wtórne

Opracowania wtórne oceniano za pomocą skali AMSTAR 2. 2 badania oceniono jako wysokiej jakości. Należą do nich:

- Cameron 2014,
- Katsanos 2016.

Wysoka jakość wynikała z braku słabego punktu w krytycznej i niekrytycznej domenie.

19 badań oceniono jako niskiej jakości. Należą do nich:

- Antza 2019,
- Assiri 2013,
- Baker 2012,
- Deng 2020,
- Fu 2014,

- Jin 2021,
- Li 2019,
- Lin 2015,
- Lin 2023,
- Liu 2020 PRISMA,
- Lopez-Lopez 2017,
- Ma 2023,
- Mai 2025,
- Miller 2012,
- Morimoto 2015,
- Sardar 2013,
- Tawfik 2016,
- Wolfe 2018,
- Xu 2023.

Niska jakość wynikała z obniżenia punktacji w 1 krytycznej domenie z niekrytycznymi słabościami lub bez nich, tj. brak listy wykluczonych badań i uzasadnienia ich wykluczenia.

6 badań oceniono jako krytycznie niskiej jakości. Należą do nich:

- Cohen 2018,
- Dogliotti 2014,
- Guo 2016,
- Jin 2020,
- Mitchell 2013,
- Zhang 2021.

Krytycznie niska jakość badań wynikała z obniżenia punktacji w 3, 5 lub 6 krytycznych domenach, tj.:

- brak listy wykluczonych badań i uzasadnienia ich wykluczenia,
- opisu czy przeprowadzono odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji,
- opisu czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu,
- informacji dotyczącej przeprowadzonej metaanalizy i zastosowania odpowiednich metod statystycznych zestawienia wyników,
- opisu czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu,

- informacji czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej oceny podsumowano w Aneksie 11.

### **Opracowania dla badań efektywności praktycznej**

Zgodnie w wytycznymi AOTMiT 2016 ocenę wiarygodności badań efektywności praktycznej należy ocenić za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Ocena badań efektywności praktycznej wskazuje na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych w przypadku:

- Burnham 2023,
- Dari 2025,
- Douros 2024,
- Durand 2021,
- Fu 2024,
- Hayat 2023,
- Jaksa 2022,
- Lip GYH 2021,
- Lip GYH 2022,
- Lip GYH 2024,
- Lip GYH 2024a,
- Lip GYH 2025,
- Lopes 2021,
- Simon 2024,
- Lip GYH 2021a,
- O'Shea 2025,
- Ingason 2023,
- Rutherford 2020.

Pozostałe badania poddane ocenie można uznać za umiarkowanie wiarygodne. Ocena ta wynika najczęściej z niespełnionego kryterium dotyczącego czynników zakłócających i reprezentatywności grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej oceny podsumowano w Aneksie 12.

### 3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, które oceniono jako badania wysokiej jakości

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia migotania przedsionków niezwiązanego z wadą zastawkową [APD Embavi]. Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę, jest:

- udar lub zator systemowy.

Drugorzędowe punkty końcowe stanowią:

- zawał mięśnia sercowego,
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny,
- poważne krwawienie,
- ALT lub AST  $> 3 \times$  GGN oraz bilirubina całkowita  $> 2 \times$  GGN.

Podsumowując, wybór punktów końcowych w badaniach, a tym samym w niniejszej analizie w opinii analityków jest zasadny oraz wynika z wytycznych klinicznych oraz analizy problemu decyzyjnego. Spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badań włączonych do niniejszej analizy można określić jako wysoką

## 4 Analiza wyników badań pierwotnych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano trzy badania dla ocenianej interwencji - ARISTOTLE, RE-LY oraz ROCKET-AF. W żadnym z nich nie dokonano bezpośredniego porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami (dabigatran i rywaroksaban).

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące pośredniego porównania skuteczności leczenia apiksabanem i dabigatranem oraz rywaroksabanem. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

Szczegółowe dane wykorzystane do przeprowadzenia porównań pośrednich zostały podsumowane w Aneksie 15.

### 4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- udar lub zator systemowy,
- zawał mięśnia sercowego,
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

#### 4.1.1 Apiksaban vs dabigatran

##### 4.1.1.1 Udar lub zator systemowy

W zakresie odsetka pacjentów doświadczających udaru lub zatoru systemowego, porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab.8.

**Tab.8. Udar lub zator systemowy - apiksaban vs dabigatran.**

| Porównanie                         | Wynik dla apiksabanu | Wynik dla dabigatranu | Wynik porównania pośredniego |           |
|------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------|-----------|
|                                    | OR (95% CI)          | OR (95% CI)           | OR (95% CI)                  | Wartość p |
| Porównanie pośrednie (Bucher 1997) |                      |                       |                              |           |
| Apiksaban vs dabigatran            | 0,79 (0,66; 0,95)    | 0,66 (0,53; 0,82)     | 1,20 (0,90; 1,59)            | 0,2150    |

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

##### 4.1.1.2 Zawał mięśnia sercowego

W zakresie odsetka pacjentów doświadczających zawału mięśnia sercowego, porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących apiksaban w odniesieniu do dabigatranu. Wyniki przedstawiono w Tab.9.

**Tab.9. Zawał mięśnia sercowego - apiksaban vs dabigatran.**

| Porównanie                                | Wynik dla apiksabanu | Wynik dla dabigatranu | Wynik porównania pośredniego |               |
|-------------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------|---------------|
|                                           | OR (95% CI)          | OR (95% CI)           | OR (95% CI)                  | Wartość p     |
| <b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b> |                      |                       |                              |               |
| Apiksaban vs dabigatran                   | 0,88 (0,66; 1,17)    | 1,41 (1,02; 1,95)     | 0,62 (0,41; 0,96)            | <b>0,0326</b> |

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

#### 4.1.1.3 Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

W zakresie odsetka pacjentów doświadczających zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab.10.

**Tab.10. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny - apiksaban vs dabigatran.**

| Porównanie                                | Wynik dla apiksabanu | Wynik dla dabigatranu | Wynik porównania pośredniego |           |
|-------------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------|-----------|
|                                           | OR (95% CI)          | OR (95% CI)           | OR (95% CI)                  | Wartość p |
| <b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b> |                      |                       |                              |           |
| Apiksaban vs dabigatran                   | 0,89 (0,79; 1,00)    | 0,88 (0,77; 1,01)     | 1,01 (0,85; 1,21)            | 0,9019    |

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

### 4.1.2 Apiksaban vs rywaroksaban

#### 4.1.2.1 Udar lub zator systemowy

W zakresie odsetka pacjentów doświadczających udaru lub zatoru systemowego, porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

**Tab. 11 Udar lub zator systemowy - apiksaban vs rywaroksaban.**

| Porównanie                                | Wynik dla apiksabanu | Wynik dla rywaroksaban | Wynik porównania pośredniego |           |
|-------------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------------|-----------|
|                                           | OR (95% CI)          | OR (95% CI)            | OR (95% CI)                  | Wartość p |
| <b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b> |                      |                        |                              |           |
| Apiksaban vs rywaroksaban                 | 0,79 (0,66; 0,95)    | 0,78 (0,64; 0,95)      | 1,01 (0,77; 1,32)            | 0,9259    |

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

#### 4.1.2.2 Zawał mięśnia sercowego

W zakresie odsetka pacjentów doświadczających zawału mięśnia sercowego, porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 12.

**Tab. 12. Zawał mięśnia sercowego - apiksaban vs rywaroksaban.**

| Porównanie                                | Wynik dla apiksabanu | Wynik dla rywaroksaban | Wynik porównania pośredniego |           |
|-------------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------------|-----------|
|                                           | OR (95% CI)          | OR (95% CI)            | OR (95% CI)                  | Wartość p |
| <b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b> |                      |                        |                              |           |
| Apiksaban vs rywaroksaban                 | 0,88 (0,66; 1,17)    | 0,80 (0,62; 1,04)      | 1,06 (0,75; 1,50)            | 0,7418    |

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

#### 4.1.2.3 Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

W zakresie odsetka pacjentów doświadczających zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 13.

**Tab. 13. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny - apiksaban vs rywaroksaban.**

| Porównanie                                | Wynik dla apiksabanu | Wynik dla rywaroksaban | Wynik porównania pośredniego |           |
|-------------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------------|-----------|
|                                           | OR (95% CI)          | OR (95% CI)            | OR (95% CI)                  | Wartość p |
| <b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b> |                      |                        |                              |           |
| Apiksaban vs rywaroksaban                 | 0,89 (0,79; 1,00)    | 0,83 (0,69; 1,00)      | 1,07 (0,86; 1,34)            | 0,5337    |

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

## 4.2 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia apiksabanem i dabigatranem oraz rywaroksabanem.

### 4.2.1 Apiksaban vs dabigatran

#### 4.2.1.1 Poważne krwawienie

W zakresie odsetka pacjentów doświadczających poważnego krwawienia, porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących apiksaban w odniesieniu do dabigatranu. Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

**Tab. 14. Poważne krwawienie - apiksaban vs dabigatran.**

| Porównanie                                | Wynik dla apiksabanu | Wynik dla dabigatranu | Wynik porównania pośredniego |           |
|-------------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------|-----------|
|                                           | OR (95% CI)          | OR (95% CI)           | OR (95% CI)                  | Wartość p |
| <b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b> |                      |                       |                              |           |
| Apiksaban vs dabigatran                   | 0,69 (0,60; 0,80)    | 0,93 (0,81; 1,08)     | 0,74 (0,61; 0,91)            | 0,0040    |

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

#### 4.2.1.2 ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN

W zakresie odsetka pacjentów, u których poziom ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN, porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 15.



**Tab. 15. ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN - apiksaban vs dabigatran.**

| Porównanie                                | Wynik dla apiksabanu | Wynik dla dabigatranu | Wynik porównania pośredniego |           |
|-------------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------|-----------|
|                                           | OR (95% CI)          | OR (95% CI)           | OR (95% CI)                  | Wartość p |
| <b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b> |                      |                       |                              |           |
| Apiksaban vs dabigatran                   | 0,96 (0,58; 1,59)    | 0,61 (0,31; 1,22)     | 1,57 (0,67; 3,68)            | 0,2961    |

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

## 4.2.2 Apiksaban vs rywaroksaban

### 4.2.2.1 Poważne krwawienie

W zakresie odsetka pacjentów doświadczających poważnego krwawienia, porównanie pośrednie wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących apiksaban w odniesieniu do rywaroksabanu. Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

**Tab. 16. Poważne krwawienie - apiksaban vs rywaroksaban.**

| Porównanie                                | Wynik dla apiksabanu | Wynik dla rywaroksabanu | Wynik porównania pośredniego |           |
|-------------------------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------------|-----------|
|                                           | OR (95% CI)          | OR (95% CI)             | OR (95% CI)                  | Wartość p |
| <b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b> |                      |                         |                              |           |
| Apiksaban vs rywaroksaban                 | 0,69 (0,60; 0,80)    | 1,03 (0,89; 1,19)       | 0,67 (0,55; 0,82)            | 0,0001    |

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

### 4.2.2.2 ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN

W zakresie odsetka pacjentów, u których poziom ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN, porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

**Tab. 17. ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN - apiksaban vs rywaroksaban.**

| Porównanie                                | Wynik dla apiksabanu | Wynik dla rywaroksabanu | Wynik porównania pośredniego |           |
|-------------------------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------------|-----------|
|                                           | OR (95% CI)          | OR (95% CI)             | OR (95% CI)                  | Wartość p |
| <b>Porównanie pośrednie (Bucher 1997)</b> |                      |                         |                              |           |
| Apiksaban vs rywaroksaban                 | 0,96 (0,58; 1,59)    | 0,94 (0,59; 1,52)       | 1,02 (0,51; 2,04)            | 0,9524    |

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*)

## 5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

### 5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 18.) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Embavi® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

**Tab. 18. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 24.02.2026) [adrreports.eu].**

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA                           | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Choroby krwi i układu limfatycznego                                  | 4 313                                                                   |
| Choroby serca                                                        | 8 380                                                                   |
| Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne                           | 75                                                                      |
| Choroby ucha i błędnika                                              | 752                                                                     |
| Choroby endokrynologiczne                                            | 251                                                                     |
| Choroby oka                                                          | 2 627                                                                   |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe                                        | 15 487                                                                  |
| Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania                         | 11 442                                                                  |
| Choroby wątroby i dróg żółciowych                                    | 1 136                                                                   |
| Choroby układu odpornościowego                                       | 488                                                                     |
| Infekcje i choroby pasożytnicze                                      | 4 444                                                                   |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                            | 14 156                                                                  |
| Odchylenia w parametrach badań                                       | 6 264                                                                   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | 1 708                                                                   |
| Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                       | 4 509                                                                   |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 3 252                                                                   |
| Choroby układu nerwowego                                             | 19 382                                                                  |
| Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego                    | 52                                                                      |
| Kwestie związane z produktem                                         | 313                                                                     |
| Choroby psychiczne                                                   | 1 868                                                                   |
| Choroby nerek i układu moczowego                                     | 4 653                                                                   |
| Choroby układu rozrodczego i piersi                                  | 1 126                                                                   |

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA                  | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 8 565                                                                   |
| Choroby skóry i tkanki podskórnej                           | 5 822                                                                   |
| Zaburzenia społeczne                                        | 316                                                                     |
| Procedury chirurgiczne i medyczne                           | 3 056                                                                   |
| Choroby naczyniowe                                          | 12 070                                                                  |
| <b>ŁĄCZNIE</b>                                              | <b>78 702</b>                                                           |

## 5.1.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Embavi®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 19.).

**Tab. 19. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 24.02.2026) [vigiaccess.org].**

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA                           | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Choroby krwi i układu limfatycznego                                  | 6 632                                                                   |
| Choroby serca                                                        | 16 704                                                                  |
| Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne                           | 197                                                                     |
| Choroby ucha i błędnika                                              | 2 596                                                                   |
| Choroby endokrynologiczne                                            | 399                                                                     |
| Choroby oka                                                          | 4 691                                                                   |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe                                        | 26 705                                                                  |
| Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania                         | 42 065                                                                  |
| Choroby wątroby i dróg żółciowych                                    | 1 483                                                                   |
| Choroby układu odpornościowego                                       | 1 452                                                                   |
| Infekcje i choroby pasożytnicze                                      | 9 070                                                                   |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                            | 29 110                                                                  |
| Odchylenia w parametrach badań                                       | 13 039                                                                  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | 3 386                                                                   |
| Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                       | 10 401                                                                  |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 5 307                                                                   |
| Choroby układu nerwowego                                             | 34 535                                                                  |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy                                   | 69                                                                      |

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA                  | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Kwestie związane z produktem                                | 1 049                                                                   |
| Choroby psychiczne                                          | 4 377                                                                   |
| Choroby nerek i układu moczowego                            | 7 651                                                                   |
| Choroby układu rozrodczego i piersi                         | 1 962                                                                   |
| Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 16 922                                                                  |
| Choroby skóry i tkanki podskórnej                           | 12 271                                                                  |
| Zaburzenia społeczne                                        | 995                                                                     |
| Procedury chirurgiczne i medyczne                           | 6 206                                                                   |
| Choroby naczyniowe                                          | 20 787                                                                  |
| ŁĄCZNIE                                                     | 280 061                                                                 |

## 6 Analiza wyników efektywności praktycznej

Jak opisano w Aneksie 1, identyfikacja badań z zakresu efektywności praktycznej (RWE) została przeprowadzona w oparciu o trzy źródła danych:

- badania raportowane w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) dla produktu Poltixa® (apiksaban);
- badania uwzględnione w przeglądzie Cichewicz 2025 - najnowszym zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym dotyczącym danych RWE dla DOAC we wnioskowanym wskazaniu;
- samodzielnie wykonany przegląd aktualizacyjny, stanowiący uzupełnienie przeglądu wykorzystanego w AWA Poltixa.

W pierwszym etapie uwzględniono badania obserwacyjne zidentyfikowane w Analizie Weryfikacyjnej dla Poltixa® (apiksaban), które spełniały kryteria włączenia przyjęte w niniejszym opracowaniu.

Następnie przeanalizowano publikacje włączone do przeglądu Cichewicz 2025, obejmującego dane RWE oceniające skuteczność i bezpieczeństwo edoksabanu w porównaniu z innymi bezpośrednimi doustnymi antykoagulantami (DOAC) oraz antagonistami witaminy K (VKA) u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) w Europie. Każde z badań z tego przeglądu poddano ocenie pod kątem zgodności z kryteriami włączenia i wykluczenia określonymi dla niniejszej analizy.

Ponieważ przeszukiwanie baz danych w Analizie Weryfikacyjnej dla Poltixa (apiksaban) było aktualne na dzień 30.12.2025 r., przeprowadzono dodatkowe przeszukiwanie aktualizacyjne w celu identyfikacji nowych badań opublikowanych po tej dacie.

Podsumowując, w analizie uwzględniono:

- 17 badań z AWA Poltixa;
- 9 badań z przeglądu Cichewicz 2025;
- 1 badanie wskazane przez analityków AOTMiT, dodane na etapie uzupełnienia wniosku o spełnienie wymagań minimalnych.

W Tab. 20 podsumowano charakterystykę poszczególnych badań uwzględnionych w analizie.

**Tab. 20. Charakterystyka badań uwzględnionych z zakresu efektywności praktycznej.**

| Nazwa badania                                  | Populacja                                                                                                                                                                                     | Metodyka                                                                                                               | Analizowane interwencje* (wielkość populacji) i punkty końcowe                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Badania zidentyfikowane w AWA Poltixa**</b> |                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Burnham 2023</b>                            | Pacjenci z NVAf i otyłością (BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) lub otyłością olbrzymią (BMI $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup> ), stosujący apiksaban lub rywaroksaban przez co najmniej 3 miesiące. | Retrospektywne badanie kohortowe, jednośrodkowe (USA)<br><b>Okres obserwacji:</b> Dane zbierane od 10.2014 do 01.2021. | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=212)</li> <li>• rywaroksaban (n=121)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Złożony punkt końcowy obejmujący: udar, TIA, MI, zakrzepicę w przedsionku; krwawienia; zgon |

| Nazwa badania | Populacja                                                                                 | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Analizowane interwencje* (wielkość populacji) i punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dari 2025     | Pacjenci z NVAF (wiek $\geq 45$ lat) i PAD.                                               | Populacyjne badanie kohortowe, wykorzystujące dane z UK Clinical Practice Research Datalink<br><b>Okres obserwacji:</b> Okres włączania: 2013-2021; średni czas obserwacji: ok. 476-516 dni.                                                                                                                              | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=9 990)</li> <li>• rywaroksaban (n=6 170)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>MALE; złożony punkt końcowy obejmujący: hospitalizacje z powodu udaru niedokrwiennego, TIA lub SE; poważne krwawienie                                                     |
| Douros 2024   | Pacjenci z NVAF i współistniejącą chorobą wątroby (w tym z marskością).                   | Międzynarodowe populacyjne badanie kohortowe (Wielka Brytania i Kanada)<br><b>Okres obserwacji:</b> 2011-2020.                                                                                                                                                                                                            | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=4 665)</li> <li>• rywaroksaban (n=2 759)</li> <li>• dabigatran (n=516)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Udar niedokrwienny, TIA, poważne krwawienia, zgon z dowolnej przyczyny                                                                      |
| Durand 2020   | Pacjenci z NVAF.                                                                          | Międzynarodowe populacyjne badanie kohortowe (Wielka Brytania, Kanada, USA) oraz metaanaliza wyników z 9 baz danych<br><b>Okres obserwacji:</b> Daty włączenia różniły się w zależności od ośrodka i obejmowały okres od 01.2009 r. do 04.2012 r.; zakończenie obserwacji przypadało na okres od 12.2014 r. do 03.2017 r. | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=61 284)</li> <li>• rywaroksaban (n=92 881)</li> <li>• dabigatran (n=73 414)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Udar niedokrwienny, SE, poważne krwawienia, zgon z dowolnej przyczyny, MI, krwawienie żołądkowo-jelitowe, krwawienie wewnątrzczaszkowe |
| Fu 2024       | Pacjenci z NVAF i zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (CKD stadium 4-5).                | Retrospektywne badanie kohortowe (USA)<br><b>Okres obserwacji:</b> Od 01.2013 do 03.2022; średni czas obserwacji wynosił 267-277 dni.                                                                                                                                                                                     | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=14 745 w grupie porównawczej do rywaroksabanu)</li> <li>• rywaroksaban (n=3 048)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Poważne krwawienie (w tym z przewodu pokarmowego i wewnątrzczaszkowe), udar niedokrwienny, zgon z dowolnej przyczyny              |
| Hayat 2023    | Pacjenci z NVAF.                                                                          | Badanie obserwacyjne oparte na wywiadach telefonicznych oraz przeglądzie dokumentacji medycznej w Szwecji<br><b>Okres obserwacji:</b> 2011-2019; średni czas trwania leczenia wynosił ok. 18 mies.                                                                                                                        | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=196)</li> <li>• rywaroksaban (n=198)</li> <li>• dabigatran (n=175)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, krwawienia                                                                                              |
| Jaksa 2022    | Pacjenci z NVAF.                                                                          | Badanie kohortowe wykorzystujące dane z bazy The Health Improvement Network (Wielka Brytania)<br><b>Okres obserwacji:</b> Od 11.07.2014 do 31.12.2020; mediana obserwacji wynosiła ok. 779-845 dni.                                                                                                                       | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=2 801)</li> <li>• rywaroksaban (n=2 221)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Udar, zgon z dowolnej przyczyny, MI, TIA, poważne zdarzenie krwotoczne; złożony punkt końcowy: dusznica bolesna/zawał/udar                                                |
| Lip GYH 2025  | Pacjenci z NVAF i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego. | Populacyjne badanie kohortowe wykorzystujące dane z narodowego systemu danych zdrowotnych (Francja)<br><b>Okres obserwacji:</b> Dane od 01.01.2014 r. do 31.12.2019 r.; okres włączania pacjentów: 01.01.2016 r. do 31.12.2019 r.                                                                                         | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=162 150)</li> <li>• rywaroksaban (n=88 427)</li> <li>• dabigatran (n=16 465)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Poważne krwawienia (ogółem, z przewodu pokarmowego, wewnątrzczaszkowe, inne), udar, SE                                                |

| Nazwa badania   | Populacja                                                                    | Metodyka                                                                                                                                                                                                               | Analizowane interwencje* (wielkość populacji) i punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lip GYH 2021    | Starsi, osłabieni pacjenci (≥65 lat) z NVAF.                                 | Retrospektywne badanie obserwacyjne (analiza podgrup badania ARISTOPHANES), USA<br><b>Okres obserwacji:</b> Od 01.2013 do 09.2015; średni czas obserwacji wynosił 6-8 mies.                                            | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=35 780)</li> <li>• dabigatran (n=9 324)</li> <li>• rywaroksaban (n=42 228)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Udar lub SE, poważne krwawienia (w tym z przewodu pokarmowego i wewnątrzczaszkowe), zgon z dowolnej przyczyny     |
| Lip GYH 2021a   | Pacjenci z NVAF i wysokim ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego.        | Retrospektywne badanie kohortowe (analiza podgrup badania ARISTOPHANES), USA<br><b>Okres obserwacji:</b> Od 01.2013 do 09.2015; średni czas obserwacji wynosił od ok. 191 do 254 dni.                                  | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=89 296)</li> <li>• dabigatran (n=28 317)</li> <li>• rywaroksaban (n=118 378)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Udar lub SE, poważne krwawienia                                                                                 |
| Lip GYH 2022    | Pacjenci z NVAF i wcześniejszymi zdarzeniami krwotocznymi.                   | Retrospektywne badanie obserwacyjne (analiza danych z 5 dużych amerykańskich baz roszczeń ubezpieczeniowych)<br><b>Okres obserwacji:</b> Od 01.2013 do 06.2019 r.; średni czas obserwacji wynosił od 8 do 9 mies.      | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=55 094)</li> <li>• rywaroksaban (n=38 246)</li> <li>• dabigatran (n=12 500)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Udar, SE, poważne krwawienia                                                                                     |
| Lip GYH 2024    | Pacjenci z NVAF z wysokim ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego.        | Populacyjne badanie kohortowe wykorzystujące dane z francuskiego narodowego systemu zdrowotnego<br><b>Okres obserwacji:</b> Od 01.2014 do 12.2019 r.; pacjenci byli włączani do badania od 01.01.2016 do 31.12.2019 r. | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=162 150)</li> <li>• rywaroksaban (n=88 427)</li> <li>• dabigatran (n=16 465)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Udar, SE, poważne krwawienia, GIB, krwawienia wewnątrzczaszkowe, inne krwawienia                                |
| Lip GYH 2024a   | Pacjenci z NVAF, którzy zmienili leczenie z warfaryny na jeden z leków DOAC. | Retrospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe (USA)<br><b>Okres obserwacji:</b> Dane z lat 2012-2019; okres identyfikacji pacjentów: 2013-2019; średni czas obserwacji wynosił ok. 293-354 dni.                       | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=16 553)</li> <li>• rywaroksaban (n=14 430)</li> <li>• dabigatran (n=2 738)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Udar, SE, poważne krwawienia                                                                                      |
| Lopes 2021      | Pacjenci w wieku ≥65 lat z NVAF oraz CAD lub PAD.                            | Retrospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe (USA)<br><b>Okres obserwacji:</b> Okres identyfikacji: 11.01.2013 r. - 30.09.2015 r.; mediana czasu obserwacji wynosiła od 119 do 139 dni.                              | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=34 066)</li> <li>• rywaroksaban (n=45 222)</li> <li>• dabigatran (n=9 347)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Udar, SE; złożony punkt końcowy: udar/MI/zgon z dowolnej przyczyny; poważne krwawienia; zgon z dowolnej przyczyny |
| Martsevich 2022 | Pacjenci z NVAF.                                                             | Prospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne (Rosja)<br><b>Okres obserwacji:</b> 1 rok.                                                                                                                            | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=40)</li> <li>• rywaroksaban (n=93)</li> <li>• dabigatran (n=46)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Zdarzenia niepożądane                                                                                                        |
| Nemola 2023a    | Pacjenci z NVAF.                                                             | Retrospektywne, obserwacyjne, jednośrodkowe badanie kohortowe (Włochy)<br><b>Okres obserwacji:</b> Od 08.2016 r. do 12.2020 r.; obserwacja trwała do 3 lat.                                                            | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=151)</li> <li>• rywaroksaban (n=164)</li> <li>• dabigatran (n=156)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b>                                                                                                                              |

| Nazwa badania                                               | Populacja                                                                                                                               | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Analizowane interwencje* (wielkość populacji) i punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Udar, TIA, SE, MI, poważne krwawienia, krwawienia mniejsze, zgony                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Simon 2024</b>                                           | Pacjenci z NVAF z marskością wątroby.                                                                                                   | Retrospektywne, populacyjne badanie kohortowe (USA)<br><b>Okres obserwacji:</b> Dane gromadzone od 01.01.2013 r. do 31.12.2020 r. lub 31.03.2022 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Interwencje:</b><br>Kohorta apiksaban vs. rywaroksaban:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=8 506)</li> <li>• rywaroksaban (n=3 118)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Udar, SE, poważne zdarzenia krwotoczne, zgony                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Badania zidentyfikowane w przeglądzie Cichewicz 2025</b> |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Becattini 2018</b>                                       | Pacjenci z NVAF, u których rozpoczęto leczenie DOAC.                                                                                    | Prospektywne, jednośrodkowe, obserwacyjne badanie kohortowe (Włochy)<br><b>Okres obserwacji:</b> Rekrutacja od 08.2013, średni czas obserwacji: 575 dni.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=15)</li> <li>• rywaroksaban (n=304)</li> <li>• dabigatran (n=126)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Poważne krwawienia, krwawienia istotne klinicznie niebędące poważnymi, zgony                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Ingason 2023</b>                                         | Pacjenci z AF (wykluczono pacjentów ze stenozą mitralną oraz z mechaniczną zastawką), dotychczas nieleczeni doustnymi antykoagulantami. | Retrospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe (Islandia)<br><b>Okres obserwacji:</b> 1.03.2014 - 28.02.2019, średni czas obserwacji: apiksaban 1,3 roku, dabigatran 1,9 roku, rywaroksaban 1,8 roku.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=1 787)</li> <li>• dabigatran (n=420)</li> <li>• rywaroksaban (n=2 463)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>udar lub zatorowość systemowa, poważne krwawienia, MI, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, tętnicze zdarzenie zakrzepowo-zatorowe, TIA, ICH, poważne GIB, inne poważne krwawienia, zgon z dowolnej przyczyny, zgon z przyczyn naczyniowych, udar niedokrwienny, udar krwotoczny |
| <b>Lau 2022</b>                                             | Pacjenci z AF (wykluczono pacjentów z stenozą mitralną oraz z mechaniczną zastawką) rozpoczynający leczenie DOAC.                       | Retrospektywne, wielonarodowe, populacyjne, obserwacyjne badanie kohortowe (5 standaryzowanych elektronicznych baz danych opieki zdrowotnej obejmujących Francję, Niemcy, UK i USA)<br><b>Okres obserwacji:</b><br>Ekspozycja (pierwsza recepta DOAC): 2010-2019 (we Francji od 2012)<br>Obserwacja: od daty indeksowej do wystąpienia punktu końcowego, odstawienia leku, zmiany leczenia, zgonu lub do 31.12.2019.                                                                                                                                     | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=281 320)</li> <li>• dabigatran (n=61 008)</li> <li>• rywaroksaban (n=172 176)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>udar niedokrwienny lub zatorowość systemowa, ICH, GIB, zgon                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Mueller 2019</b>                                         | Pacjenci z AF (wykluczono pacjentów z wymianą zastawki lub wadą zastawkową, w tym stenozą mitralną) rozpoczynający leczenie DOAC.       | Retrospektywne, populacyjne, obserwacyjne badanie kohortowe (Szkocja)<br><b>Okres obserwacji:</b><br>Dane: od dopuszczenia DOAC dla AF w Szkocji do 12.2015 (dabigatran od 08.2011; rywaroksaban od 01.2012; apiksaban od 01.2013) i koniec badania 31.12.2015. Obserwacja: od daty indeksowej (dzień pierwszej recepty na DOAC) do wystąpienia zdarzenia, zgonu, wyrejestrowania z rejestru lekarza podstawowej opieki zdrowotnej lub 31.12.2015.<br>Mediana czasu obserwacji:<br>apiksaban - 188 dni<br>rywaroksaban - 243 dni<br>dabigatran - 216 dni | <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apiksaban (n=6 200)</li> <li>• rywaroksaban (n=7 265)</li> <li>• dabigatran (n=1 112)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>Udar, udar niedokrwienny, SE, zgon sercowo-naczyniowy, zatorowość płucna, TIA, MI, zgon ogółem (ACM) + kompozyty (udar niedokrwienny+SE; udar+TIA+SE), udar krwotoczny, GIB, inne poważne krwawienia, wszystkie krwawienia                                                   |



| Nazwa badania          | Populacja                                                                                                                                                                | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Analizowane interwencje* (wielkość populacji) i punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rutherford 2020</b> | Pacjenci z AF (bez stenozы mitralnej i bez mechanicznej zastawki), z $\geq 1$ wydaniem leku przeciwkrzepliwego w okresie badania, nieleczeni DOAC przed startem badania. | Retrospektywne, populacyjne, obserwacyjne badanie kohortowe (Norwegia)<br><b>Okres obserwacji:</b><br>Dane: 01.2013-12.2017.<br>Obserwacja: od daty indeksowej do odstawienia lub zmiany leczenia, zgonu lub 31.12.2017.<br>Mediana czasu obserwacji:<br><i>kohorta apiksaban vs rywaroksaban</i><br>apiksaban - 12,5 mies.<br>rywaroksaban - 18,1 mies.<br><i>kohorta apiksaban vs dabigatran</i><br>apiksaban - 12,2 mies.<br>rywaroksaban - 18,2 mies.                                            | <b>Interwencje:</b><br>Kohorta apiksaban vs rywaroksaban:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>apiksaban (n=13 699; dawka standardowa 5 mg 2×/d: n=10 508; dawka zredukowana 2,5 mg 2×/d: n=3 191)</li> <li>rywaroksaban (n=13 699; dawka standardowa 20 mg 1×/d: n=10 362; dawka zredukowana 15 mg 1×/d: n=3 337)</li> </ul> Kohorta apiksaban vs dabigatran:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>apiksaban (n=10 413; dawka standardowa 5 mg 2×/d: n=8 514; dawka zredukowana 2,5 mg 2×/d: n=1 899)</li> <li>dabigatran (n=10 413; dawka standardowa 150 mg 2×/d: n=6 652; dawka zredukowana 110 mg 2×/d: n=3 761)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>udar lub zatorowość systemowa, poważne krwawienia, udar niedokrwienny, CRNM, ICH, GIB |
| <b>Rutherford 2022</b> | Pacjenci z AF (bez stenozы mitralnej i bez mechanicznej zastawki)                                                                                                        | Retrospektywne, populacyjne, obserwacyjne badanie kohortowe (Norwegia)<br><b>Okres obserwacji:</b><br>Dane: 01.2013-12.2017.<br>Obserwacja: od daty indeksowej do odstawienia lub zmiany leczenia, zgonu lub 31.12.2017.<br>Mediana czasu obserwacji:<br>Apiksaban - 12,7 mies. (dawka standardowa) i 11,6 mies. (dawka zredukowana)<br>dabigatran - 24,4 mies. (dawka standardowa) i 17,8 mies. (dawka zredukowana)<br>rywaroksaban - 19 mies. (dawka standardowa) i 16,2 mies. (dawka zredukowana) | <b>Interwencje:</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>apiksaban (n=13 786; dawka standardowa 5 mg 2×/d: n=7 631; dawka zredukowana 2,5 mg 2×/d: n=6 155)</li> <li>dabigatran: (n=3 857, dawka standardowa 150 mg 2×/d: n=931; dawka zredukowana 110 mg 2×/d: n=2 926)</li> <li>rywaroksaban: (n=6 108, dawka standardowa 20 mg 1×/d: n=3 630; dawka zredukowana 15 mg 1×/d: 2 478)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>udar lub zatorowość systemowa, duże krwawienie, udar niedokrwienny, ICH, GIB, jakiegokolwiek krwawienie, zgon ogółem                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Staerk 2017</b>     | Pacjenci z NVAF dotychczas nieleczeni doustnymi antykoagulantami.                                                                                                        | Retrospektywne, populacyjne, obserwacyjne badanie kohortowe (Dania)<br><b>Okres obserwacji:</b><br>Okres badania: 22.08.2011-31.12.2015.<br>Obserwacja: ograniczona do pierwszych 2 lat; do wystąpienia zdarzenia, zgonu, emigracji, odstawienia lub zmiany OAC lub 31.12.2015.<br>Mediana czasu obserwacji:<br>apiksaban - 204 dni<br>dabigatran - 386 dni<br>rywaroksaban - 208 dni                                                                                                                | <b>Interwencje:</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>apiksaban (n=6 899, niska dawka 2 547; wysoka dawka 4 352)</li> <li>dabigatran (n=12 613, niska dawka 5 110; wysoka dawka 7 503)</li> <li>rywaroksaban (n=5 693, niska dawka 1 665; wysoka dawka 4 028)</li> </ul> <b>Punkty końcowe:</b><br>udar lub incydent zakrzepowo-zatorowy (ang. <i>thromboembolism</i> ), udar niedokrwienny, ICH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Nazwa badania                                                            | Populacja                                                                                                                                                                                                                     | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Analizowane interwencje* (wielkość populacji) i punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Van Ganse 2022                                                           | Pacjenci z NVAF dotychczas nieleczeni doustnymi antykoagulantami.                                                                                                                                                             | Populacyjne, obserwacyjne badanie kohortowe (Francja)<br><b>Okres obserwacji:</b><br>Okres badania: 01.2014-12.2016.<br>Obserwacja: od daty rozpoczęcia leczenia do: zmiany antykoagulantu, przerwania leczenia, zgonu, utraty obserwacji, lub do końca badania, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej.<br><b>Średni czas obserwacji:</b><br>apiksaban - 286 dni (mediana 213 dni);<br>rywaroksaban - 318 dni (mediana 205 dni);<br>dabigatran - 329 dni (mediana 186 dni).                                                                                                                                                            | <b>Interwencje:</b><br>• apiksaban (n=87 565)<br>• dabigatran: (n=21 245)<br>• rywaroksaban: (n=100 063)<br><b>Punkty końcowe:</b><br>duże krwawienie prowadzące do hospitalizacji, ICH, GIB, inne krwawienia, ryzyko udaru mózgu oraz systemowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (STE), śmiertelność całkowita                                                                            |
| Vinogradova 2018                                                         | Dorośli pacjenci (od 21 r.ż.) z AF (większość stanowili pacjenci z niezastawkowym AF, pacjenci z zastawkowym AF stanowili około 9% całej populacji) bez recept na antykoagulanty przez 12 miesięcy przed wejściem do badania. | Obserwacyjne badanie kohortowe (Wielka Brytania). Wykorzystano dane z dwóch baz danych: bazy danych podstawowej opieki zdrowotnej – QResearch oraz <i>Clinical Practice Research Datalink</i> (CPRD).<br><b>Okres obserwacji:</b><br>Okres badania: 01.2011-10.2016 (QResearch) i 03.2016 (CPRD).<br>Obserwacja: od dnia pierwszej recepty na antykoagulant aż do wystąpienia punktu końcowego (np. krwawienie, zgon) lub do momentu ocenizowania (odstawienie leku, zmiana leku, wyrejestrowanie z praktyki, zgon albo koniec okresu badania).<br>Mediana czasu ekspozycji w przypadku DOAC: ok. 9 miesięcy (QResearch) i 5 miesięcy (CPRD). | <b>Interwencje:</b><br><b>QResearch</b><br>• apiksaban (n=9 199)<br>• dabigatran: (n=4 534)<br>• rywaroksaban: (n=13 597)<br><b>CPRD</b><br>• apiksaban (n=1 402)<br>• dabigatran: (n=1 003)<br>• rywaroksaban: (n=2 950)<br><b>Punkty końcowe:</b><br>duże krwawienie, ICH, GIB, krwimocz, krwioplucie, udar niedokrwienny, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zgon z dowolnej przyczyny |
| <b>Zidentyfikowane przez Agencję na etapie oceny wymagań minimalnych</b> |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| O'Shea 2025                                                              | Pacjenci z NVAF, którzy otrzymywali DOAC i którzy zgłosili się do którejkolwiek z placówek Mayo Clinic.                                                                                                                       | Retrospektywne, badanie kohortowe (Stany Zjednoczone).<br><b>Okres obserwacji:</b><br>Dane: 01.2001-12.2017.<br>Obserwacja: Uczestnicy wchodzili do badania w momencie rozpoczęcia DOAC, a obserwacja kończyła się przy ostatniej wizycie kontrolnej lub po wystąpieniu zdarzenia<br>Średni czas obserwacji wynosił około 2 lat, z niewielkimi różnicami zależnie od analizowanego punktu końcowego.                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Interwencje:</b><br>• apiksaban (n=1 302)<br>• dabigatran: (n=313)<br>• rywaroksaban: (n=693)<br><b>Punkty końcowe:</b><br>czas do wystąpienia pierwszego dużego krwawienia podczas stosowania DOAC zdefiniowanego zgodnie z kryteriami <i>International Society of Thrombosis and Hemostasis</i> , ICH, GIB, czas do wystąpienia pierwszego udaru mózgu                               |

\* Wyszczególniono apiksaban oraz komparatory uwzględnione w analizie porównawczej (tj. rywaroksaban i dabigatran).

\*\* Część badań (wskazanych jako „Badania zidentyfikowane w AWA Poltixa”) została opisana na podstawie informacji zawartych w dokumencie AWA Poltixa, a nie bezpośrednio na podstawie pełnych tekstów publikacji źródłowych.

ACM - zgon z dowolnej przyczyny (ang. *all-cause mortality*); AF - migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*); AWA - analiza weryfikacyjna; BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); CAD - choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); CPRD - *Clinical Practice Research Datalink*; CRNM - krwawienie istotne klinicznie niebędące poważnym (ang. *clinically relevant non-major bleeding*); DOAC - bezpośredni doustny antykoagulant (ang. *direct oral anticoagulant*); GIB - krwawienie z przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal bleeding*); ICH - krwawienie śródczaszkowe (ang. *intracranial hemorrhage*); ISTH - Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy (ang. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*); MALE - poważne niepożądane zdarzenia końcowe (ang. *major adverse limb events*); MI - zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*); NOAC - nieantagonistyczny doustny antykoagulant (ang. *non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*); NVAF - niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. *non-valvular atrial fibrillation*); OAC - doustny lek przeciwkrzepliwy (ang. *oral anticoagulant*); PAD - choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*); SE - zatorowość systemowa (ang. *systemic embolism*); TIA - przemijający atak niedokrwienny (ang. *transient ischemic attack*); UK - Zjednoczone Królestwo (ang. *United Kingdom*); USA - Stany Zjednoczone (ang. *United States of America*); VKA - antagonisty witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*); VTE - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. *venous thromboembolism*).

Poniżej podsumowano wyniki raportowane w zidentyfikowanych badaniach z zakresu efektywności praktycznej.

### **Wyniki – analiza skuteczności**

Wyniki raportowane w uwzględnionych badaniach opracowano na podstawie danych publikowanych w AWA Poltixa oraz uzupełniono o wyniki badań, które nie zostały uwzględnione w AWA.

Wyniki, za autorami AWA Poltixa, przedstawiono oddzielnie dla poszczególnych punktów końcowych. W analizie uwzględniono punkty końcowe wymienione w AWA Poltixa, tj.:

- Udar/zatorowość systemowa;
- Udar niedokrwienny/krwotoczny;
- Udar niedokrwienny;
- Udar krwotoczny;
- Zatorowość systemowa;
- Złożony punkt końcowy.

Analiza miała charakter jakościowego podsumowania wyników raportowanych w poszczególnych badaniach.

W interpretacji wyników skoncentrowano się przede wszystkim na ilorazie hazardu (HR, ang. *hazard ratio*) oraz *subdistribution hazard ratio* (subHR), jako miarach najlepiej odzwierciedlających relatywne ryzyko w analizach czasu do zdarzenia.

Miary OR oraz RD raportowano wyłącznie w przypadkach, w których nie były dostępne HR, i traktowano je jako dane uzupełniające.

### **Udar/zatorowość systemowa**

W analizach porównujących apiksaban z rywaroksabanem wartości HR mieściły się w zakresie 0,74-1,30. W przypadku większości badań obserwowano przewagę apiksabanu, wskazującą na niższe ryzyko badanego zdarzenia w porównaniu z rywaroksabanem. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść apiksabanu odnotowano w następujących populacjach:

- pacjenci z GIB (LIP GYH 2021a i LIP GYH 2024 + wynik metaanalizy, LIP GYH 2025 – 3 populacje);
- pacjenci w podeszłym wieku (LIP GYH 2021);
- pacjenci z wcześniejszym krwawieniem (LIP GYH 2022);
- pacjenci z PAD (Lopes 2021);
- populacja ogólna (Durand 2020).

W analizach porównujących apiksaban z dabigatranem wartości HR mieściły się w zakresie 0,59-1,93. W przypadku większości badań obserwowano przewagę apiksabanu ( $HR < 1$ ). Istotnie statystycznie wyniki na korzyść apiksabanu stwierdzono w populacjach:

- pacjenci z GIB (LIP GYH 2021a + wynik metaanalizy);

- pacjenci z wcześniejszym krwawieniem (LIP GYH 2022);
- pacjenci wcześniej leczeni warfaryną (LIP GYH 2024a);
- pacjenci z PAD (Lopes 2021).

Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 21.

**Tab. 21. Wyniki analizy skuteczności praktycznej w zakresie udaru/SE dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran.**

| Badanie                 | Miara | Populacja                                                | Wynik (95% CI)    |                   |
|-------------------------|-------|----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                         |       |                                                          | vs RYW            | vs DAB            |
| LIP GYH 2021a           | HR    | NVAF, GIB                                                | 0,74 (0,67; 0,83) | 0,75 (0,62; 0,91) |
| LIP GYH 2024            | HR    | NVAF, GIB                                                | 0,90 (0,84; 0,96) | 0,92 (0,78; 1,08) |
| Wynik metaanalizy       |       |                                                          | 0,82 (0,68; 0,99) | 0,85 (0,75; 0,96) |
| Durand 2020*            | HR    | NVAF, populacja ogólna                                   | 0,85 (0,74; 0,99) | 0,91 (0,74; 1,12) |
| LIP GYH 2021            | HR    | NVAF, starsi, osłabieni pacjenci                         | 0,80 (0,70; 0,90) | 0,83 (0,66; 1,06) |
| LIP GYH 2022            | HR    | NVAF, wcześniejsze krwawienie                            | 0,85 (0,76; 0,96) | 0,70 (0,57; 0,86) |
| LIP GYH 2024a           | HR    | NVAF, wcześniejsze leczenie warfaryną                    | 0,88 (0,73; 1,07) | 0,61 (0,39; 0,96) |
| LIP GYH 2025            | HR    | NVAF, GIB, ≥75 lat                                       | 0,88 (0,81; 0,95) | 0,90 (0,74; 1,09) |
|                         |       | NVAF, GIB, HAS-BLED ≥3                                   | 0,90 (0,82; 0,98) | 1,05 (0,87; 1,26) |
|                         |       | NVAF GIB, leki towarzyszące                              | 0,89 (0,82; 0,97) | 0,96 (0,79; 1,18) |
|                         |       | NVAF, GIB, CKD 3-4                                       | 0,81 (0,57; 1,15) | -                 |
| Lopes 2021 <sup>#</sup> | HR    | NVAF, PAD                                                | 0,81 (0,66; 0,99) | 0,59 (0,41; 0,85) |
| Ingason 2023            | HR    | NVAF, ogólna                                             | 1,30 (0,63; 2,63) | 1,93 (0,60; 6,27) |
| Lau 2022*               | HR    | NVAF, ogólna                                             | 0,89 (0,78; 1,02) | 0,96 (0,77; 1,21) |
| Mueller 2019*           | HR    | NVAF, ogólna                                             | 0,98 (0,65; 1,49) | -                 |
| Rutherford 2020         | HR    | NVAF, ogólna (mieszane dawki, standardowe + zredukowane) | 1,00 (0,89; 1,14) | 1,14 (0,98; 1,33) |
|                         | HR    | NVAF, ogólna (dawki standardowe)                         | 0,98 (0,85; 1,14) | 1,16 (0,95; 1,41) |
|                         | HR    | NVAF, ogólna (dawki zredukowane)                         | 0,95 (0,75; 1,21) | 1,25 (0,99; 1,59) |
| Rutherford 2022         | subHR | NVAF, ogólna (dawki standardowe)                         | 0,88 (0,73; 1,07) | 1,18 (0,83; 1,69) |
|                         | subHR | NVAF, ogólna (dawki zredukowane)                         | 1,07 (0,84; 1,35) | 1,30 (1,02; 1,67) |
| Staerk 2017**           | HR    | NVAF, ogólna (niskie dawki)                              | -                 | 0,92 (0,67; 1,28) |
|                         | HR    | NVAF, ogólna (wysokie dawki)                             | -                 | 1,22 (0,88; 1,70) |
| Van Ganse 2022          | HR    | NVAF, ogólna                                             | 1,05 (0,97-1,15)  | 0,93 (0,78; 1,11) |

Kolor zielony - przewaga apiksabanu

\*udar niedokrwienny

\*\*udar lub incydent zakrzepowo-zatorowy

<sup>#</sup>Miara HR oszacowana na podstawie danych z badania.

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); GIB - krwawienie z przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal bleeding*); HAS-BLED - skala oceny ryzyka krwawienia; HR - iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); NVAF - niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*); PAD - choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*); SE - zatorowość systemowa (ang. *systemic embolism*); subHR - iloraz hazardów podrozkładu (ang. *subdistribution hazard ratio*), analiza przeżycia z uwzględnieniem zdarzeń konkurujących (ang. *competing risks*).

## Udar niedokrwienny/krwotoczny

W analizach porównujących apiksaban z rywaroksabanem wartości HR mieściły się w zakresie 0,83-1,59. W przypadku większości badań obserwowano przewagę apiksabanu, wskazującą na niższe ryzyko badanego zdarzenia w porównaniu z rywaroksabanem. Istotne statystycznie wyniki na korzyść apiksabanu odnotowano w następujących populacjach:

- pacjenci z wysokim ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego (LIP GYH 2024);

- pacjenci z GIB w wieku  $\geq 75$  lat (LIP GYH 2025);
- pacjenci z GIB z wysokim ryzykiem krwawienia w skali HAS-BLED  $\geq 3$  (LIP GYH 2025);
- pacjenci z GIB stosujących leki towarzyszące (LIP GYH 2025).

W analizach porównujących apiksaban z dabigatranem wartości HR mieściły się w zakresie 0,89-1,00. W przypadku większości badań obserwowano przewagę apiksabanu ( $HR < 1$ ). W przypadku porównania apiksabanu z dabigatranem żaden z wyników nie osiągnął istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 22.

**Tab. 22. Wyniki analizy skuteczności praktycznej w zakresie udaru niedokrwiennego/krwotocznego dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran.**

| Badanie       | Miara | Populacja                    | Wynik (95% CI)     |                   |
|---------------|-------|------------------------------|--------------------|-------------------|
|               |       |                              | vs RYW             | vs DAB            |
| LIP GYH 2024  | HR    | NVAF, GIB                    | 0,87 (0,80; 0,95)  | 0,92 (0,77; 1,10) |
| LIP GYH 2025  | HR    | NVAF, GIB, $\geq 75$ lat     | 0,87 (0,79; 0,95)  | 0,92 (0,75; 1,13) |
|               |       | NVAF, GIB, HAS-BLED $\geq 3$ | 0,87 (0,79; 0,97)  | 1,00 (0,81; 1,24) |
|               |       | NVAF GIB, leki towarzyszące  | 0,83 (0,75; 0,93)  | 0,89 (0,70; 1,14) |
|               |       | NVAF, GIB, CKD 3-4           | 0,92 (0,60; 1,42)  | -                 |
| Burnham 2023  | OR    | NVAF, otyłość                | 1,72 (0,07; 42,64) | -                 |
|               | RD    | NVAF, otyłość                | 0,47 (-1,12; 2,07) | -                 |
| O'Shea 2025*  | HR    | NVAF, ogólna                 | 1,59 (0,85; 2,94)  | 0,94 (0,48; 1,89) |
| Mueller 2019* | HR    | NVAF, ogólna                 | 0,89 (0,60; 1,31)  | -                 |

Kolor zielony - przewaga apiksabanu.

\* Udar ogółem.

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); GIB - krwawienie z przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal bleeding*); HAS-BLED - skala oceny ryzyka krwawienia; HR - iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); NVAF - niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

## Udar niedokrwienno

W analizach porównujących apiksaban z rywaroksabanem wartości HR mieściły się w zakresie 0,79-1,18. W przypadku większości badań obserwowano przewagę apiksabanu, wskazującą na niższe ryzyko badanego zdarzenia w porównaniu z rywaroksabanem. Istotne statystycznie wyniki na korzyść apiksabanu odnotowano w następujących populacjach:

- pacjenci z GIB (LIP GYH 2021a, LIP GYH 2024 oraz wynik metaanalizy);
- pacjenci w podeszłym wieku (LIP GYH 2021);
- pacjenci z GIB stosujących leki towarzyszące (LIP GYH 2025).

W analizach porównujących apiksaban z dabigatranem wartości HR mieściły się w zakresie 0,54-3,44. W przypadku większości badań obserwowano przewagę apiksabanu ( $HR < 1$ ). Istotne statystycznie wyniki na korzyść apiksabanu stwierdzono w populacjach:

- pacjenci z GIB (LIP GYH 2021a + wynik metaanalizy);
- pacjenci z wcześniejszym krwawieniem (LIP GYH 2022);
- pacjenci wcześniej leczeni warfaryną (LIP GYH 2024a).

Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 23.

**Tab. 23. Wyniki analizy skuteczności praktycznej w zakresie udaru niedokrwiennego dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran.**

| Badanie           | Miara | Populacja                                                | Wynik (95% CI)     |                     |
|-------------------|-------|----------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|
|                   |       |                                                          | vs RYW             | vs DAB              |
| LIP GYH 2021a     | HR    | NVAF, GIB                                                | 0,79 (0,70; 0,89)  | 0,74 (0,60; 0,91)   |
| LIP GYH 2024      | HR    | NVAF, GIB                                                | 0,90 (0,82; 0,99)  | 0,86 (0,70; 1,05)   |
| Wynik metaanalizy |       |                                                          | 0,86 (0,80; 0,92)  | 0,80 (0,69; 0,92)   |
| Jaksa 2022        | HR    | NVAF, populacja ogólna                                   | 0,93 (0,64; 1,34)  | -                   |
| Douros 2024*      | HR    | NVAF, choroba wątroby                                    | 0,85 (0,60; 1,20)  | -                   |
| Simon 2024#       | HR    | NVAF, choroba wątroby                                    | 1,14 (0,49; 2,70)  | -                   |
| Fu 2024#          | HR    | NVAF, CKD 4-5                                            | 0,80 (0,61; 1,05)  | -                   |
| LIP GYH 2021      | HR    | NVAF, starsi, osłabieni pacjenci                         | 0,86 (0,75; 0,99)  | 0,78 (0,60; 1,01)   |
| LIP GYH 2022      | HR    | NVAF, wcześniejsze krwawienie                            | 0,89 (0,78; 1,01)  | 0,69 (0,55; 0,86)   |
| LIP GYH 2024a     | HR    | NVAF, wcześniejsze leczenie warfaryną                    | 0,89 (0,72; 1,09)  | 0,54 (0,32; 0,90)   |
| LIP GYH 2025      | HR    | NVAF, GIB, ≥75 lat                                       | 0,90 (0,80; 1,00)  | 0,88 (0,70; 1,11)   |
|                   |       | NVAF, GIB, HAS-BLED ≥3                                   | 0,91 (0,81; 1,02)  | 0,89 (0,70; 1,12)   |
|                   |       | NVAF, GIB, leki towarzyszące                             | 0,86 (0,76; 0,97)  | 0,86 (0,66; 1,13)   |
|                   |       | NVAF, GIB, CKD 3-4                                       | 0,82 (0,50; 1,35)  | -                   |
| Nemola 2023a      | OR    | NVAF ogólna                                              | 1,09 (0,22; 5,47)  | 7,38 (0,38; 144,04) |
|                   | RD    | NVAF ogólna                                              | 0,16 (-2,87; 3,18) | 1,99 (-0,56; 4,53)  |
| Ingason 2023      | HR    | NVAF, ogólna                                             | 1,18 (0,55; 2,50)  | 3,44 (0,41; 29,22)  |
| Mueller 2019      | HR    | NVAF, ogólna                                             | 1,06 (0,68; 1,64)  | -                   |
| Rutherford 2020   | HR    | NVAF, ogólna (mieszane dawki, standardowe + zredukowane) | 1,10 (0,96; 1,26)  | 1,14 (0,97; 1,33)   |
| Staerk 2017       | HR    | NVAF, ogólna (niskie dawki)                              | -                  | 0,93 (0,58; 1,50)   |
|                   | HR    | NVAF, ogólna (wysokie dawki)                             | -                  | 1,14 (0,72; 1,80)   |
| Vinogradova 2018  | HR    | NVAF, ogólna                                             | 1,14 (0,87; 1,47)  | 1,01 (0,72; 1,39)   |

Kolor zielony - przewaga apiksabanu

\*udar niedokrwienno/TIA

#Miara HR oszacowana na podstawie danych z badania.

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); GIB - krwawienie z przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal bleeding*); HAS-BLED - skala oceny ryzyka krwawienia; HR - iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); NVAF - niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); TIA - przemijający atak niedokrwienno (ang. *Transient Ischemic Attack*).

## Udar krwotoczny

W analizach porównujących apiksaban z rywaroksabanem wartości HR mieściły się w zakresie 0,53-1,45. W przypadku większości badań (HR < 1) obserwowano przewagę apiksabanu, wskazującą na niższe ryzyko badanego zdarzenia w porównaniu z rywaroksabanem. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść apiksabanu odnotowano w następujących populacjach:

- pacjenci z GIB (LIP GYH 2021a, LIP GYH 2024 + wynik metaanalizy);
- pacjenci w podeszłym wieku/osłabieni (LIP GYH 2021);
- pacjenci z wcześniejszym krwawieniem (LIP GYH 2022);
- pacjenci z GIB w wieku ≥75 lat (LIP GYH 2025);
- pacjenci z GIB stosujący leki towarzyszące (LIP GYH 2025).



W analizach porównujących apiksaban z dabigatranem wartości HR mieściły się w zakresie 0,71-1,62. W części badań obserwowano przewagę apiksabanu (HR < 1). W żadnej z analiz porównujących apiksaban z dabigatranem nie wykazano jednoznacznej istotności statystycznej (w przypadku pacjentów z GIB i HAS-BLED  $\geq 3$ , wynik jest granicznie istotny statystycznie na niekorzyść apiksabanu, dolny przedział ufności = 1).

Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 24.

**Tab. 24. Wyniki analizy skuteczności praktycznej w zakresie udaru krwotocznego dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran.**

| Badanie           | Miara | Populacja                             | Wynik (95% CI)    |                   |
|-------------------|-------|---------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                   |       |                                       | vs RYW            | vs DAB            |
| LIP GYH 2021a     | HR    | NVAF, GIB                             | 0,66 (0,49; 0,88) | 0,97 (0,59; 1,62) |
| LIP GYH 2024      | HR    | NVAF, GIB                             | 0,80 (0,69; 0,94) | 1,20 (0,80; 1,79) |
| Wynik metaanalizy |       |                                       | 0,77 (0,67; 0,88) | 1,11 (0,81; 1,52) |
| LIP GYH 2021      | HR    | NVAF, starsi, osłabieni pacjenci      | 0,63 (0,46; 0,86) | 1,35 (0,72; 2,52) |
| LIP GYH 2022      | HR    | NVAF, wcześniejsze krwawienie         | 0,73 (0,54; 0,99) | 0,71 (0,37; 1,36) |
| LIP GYH 2024a     | HR    | NVAF, wcześniejsze leczenie warfaryną | 0,81 (0,47; 1,38) | 1,05 (0,36; 3,07) |
| LIP GYH 2025      | HR    | NVAF, GIB, $\geq 75$ lat              | 0,79 (0,66; 0,95) | 0,98 (0,63; 1,55) |
|                   |       | NVAF, GIB, HAS-BLED $\geq 3$          | 0,81 (0,65; 1,00) | 1,62 (1,00; 2,64) |
|                   |       | NVAF, GIB, leki towarzyszące          | 0,77 (0,62; 0,94) | 0,94 (0,53; 1,64) |
|                   |       | NVAF, GIB, CKD 3-4                    | 1,31 (0,55; 3,11) | -                 |
| Ingason 2023      | HR    | NVAF, ogólna                          | 1,45 (0,31; 6,67) | 0,90 (0,20; 4,06) |
| Mueller 2019      | HR    | NVAF, ogólna                          | 0,53 (0,24; 1,15) | -                 |

Kolor zielony - przewaga apiksabanu

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); GIB - krwawienie z przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal bleeding*); HAS-BLED - skala oceny ryzyka krwawienia; HR - iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); NVAF - niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*).

### Zatorowość systemowa

W analizach porównujących apiksaban z rywaroksabanem wartości HR mieściły się w zakresie 0,43-1,12. W większości badań obserwowano przewagę apiksabanu (HR < 1), wskazującą na niższe ryzyko badanego zdarzenia w porównaniu z rywaroksabanem. Istotne statystycznie wyniki na korzyść apiksabanu odnotowano w populacjach:

- pacjenci z GIB (LIP GYH 2021a);
- pacjenci w podeszłym wieku/osłabieni (LIP GYH 2021).

W analizach porównujących apiksaban z dabigatranem wartości HR mieściły się w zakresie 0,39-1,85. W większości badań obserwowano przewagę apiksabanu (HR < 1). W żadnym z badań porównujących apiksaban z dabigatranem nie wykazano istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 25.

**Tab. 25. Wyniki analizy skuteczności praktycznej w zakresie zatorowości systemowej dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran.**

| Badanie       | Miara | Populacja | Wynik (95% CI)    |                   |
|---------------|-------|-----------|-------------------|-------------------|
|               |       |           | vs RYW            | vs DAB            |
| LIP GYH 2021a | HR    | NVAF, GIB | 0,45 (0,28; 0,73) | 0,39 (0,13; 1,19) |

| Badanie           | Miara | Populacja                             | Wynik (95% CI)           |                    |
|-------------------|-------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------|
|                   |       |                                       | vs RYW                   | vs DAB             |
| LIP GYH 2024      | HR    | NVAF, GIB                             | 0,97 (0,85; 1,10)        | 0,94 (0,68; 1,29)  |
| Wynik metaanalizy |       |                                       | 0,68 (0,32; 1,45)        | 0,72 (0,32; 1,59)  |
| LIP GYH 2021      | HR    | NVAF, starsi, osłabieni pacjenci      | <b>0,43 (0,21; 0,91)</b> | 0,51 (0,13; 2,03)  |
| LIP GYH 2022      | HR    | NVAF, wcześniejsze krwawienie         | 0,70 (0,42; 1,15)        | 0,85 (0,37; 1,93)  |
| LIP GYH 2024a     | HR    | NVAF, wcześniejsze leczenie warfaryną | 1,12 (0,53; 2,38)        | 1,85 (0,34; 10,12) |
| LIP GYH 2025      | HR    | NVAF, GIB, ≥75 lat                    | 0,90 (0,76; 1,08)        | 0,82 (0,53; 1,27)  |
|                   |       | NVAF, GIB, HAS-BLED ≥3                | 0,94 (0,81; 1,09)        | 1,25 (0,88; 1,77)  |
|                   |       | NVAF GIB, leki towarzyszące           | 1,01 (0,88; 1,17)        | 1,12 (0,78; 1,61)  |
|                   |       | NVAF, GIB, CKD 3-4                    | 0,61 (0,33; 1,14)        | -                  |
| Nemola 2023a      | OR    | NVAF ogólna                           | 0,36 (0,01; 8,90)        | -                  |
|                   | RD    | NVAF ogólna                           | -0,61 (-2,32; 1,10)      | 0,00 (-1,27; 1,27) |
| Mueller 2019      | HR    | NVAF, ogólna                          | 0,59 (0,15; 2,26)        | -                  |

Kolor zielony - przewaga apiksabanu

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); GIB - krwawienie z przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal bleeding*); HAS-BLED - skala oceny ryzyka krwawienia; HR - iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); NVAF - niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SE - zatorowość systemowa (ang. *systemic embolism*).

## Złożony punkt końcowy

Definicje złożonych punktów końcowych różnią się istotnie pomiędzy badaniami, co ogranicza możliwość bezpośredniego porównywania wyników.

W analizach porównujących apiksaban z rywaroksabanem wartości HR mieściły się w zakresie 0,82-0,96. W dostępnych analizach kierunek efektu był korzystny dla apiksabanu (HR < 1), przy ograniczonej liczbie badań i zróżnicowanych definicjach punktów końcowych. Wyniki istotne statystycznie na korzyść apiksabanu odnotowano w 2 populacjach:

- populacja ogólna (Durand 2020);
- pacjenci z PAD (Lopes 2021).

W przypadku porównania apiksabanu z dabigatranem dostępne były 2 badania (Durand 2020 i Lopes 2021), w których obserwowano przewagę apiksabanu (HR <1), jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 26.

**Tab. 26. Wyniki analizy skuteczności praktycznej w zakresie złożonego punktu końcowego dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran.**

| Badanie                                                               | Miara | Populacja   | Wynik (95% CI)           |                    |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|-------------|--------------------------|--------------------|
|                                                                       |       |             | vs RYW                   | vs DAB             |
| Durand 2020 (udar, SE, poważne krwawienie, zgon z dowolnej przyczyny) | HR    | NVAF ogólna | <b>0,82 (0,76; 0,88)</b> | 0,94 (0,78; 1,14)  |
| Jaksa 2022 (dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, udar)         | HR    | NVAF ogólna | 0,96 (0,72; 1,27)        | -                  |
| Dari 2025 <sup>#</sup> (MALE)                                         | HR    | NVAF, PAD   | 0,83 (0,61; 1,15)        | -                  |
| Dari 2025 (udar, TIA, SE)                                             | HR    | NVAF, PAD   | 0,87 (0,74; 1,03)        | -                  |
| Lopes 2021 (udar, MI, zgon z dowolnej przyczyny)                      | HR    | NVAF, PAD   | <b>0,82 (0,77; 0,87)</b> | 0,89 (0,79; 1,01)  |
| Nemola 2023a (udar, TIA, SE, zawał serca)                             | OR    | NVAF ogólna | 0,72 (0,20; 2,59)        | 4,22 (0,47; 38,18) |
|                                                                       | RD    | NVAF ogólna | -1,01 (-4,86; 2,84)      | 2,01 (-0,84; 4,86) |



| Badanie                                                                          | Miara | Populacja     | Wynik (95% CI)     |        |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------|--------------------|--------|
|                                                                                  |       |               | vs RYW             | vs DAB |
| Burnham 2023 (zakrzepica przedsionków serca, zawał mięśnia sercowego, udar, TIA) | OR    | NVAF, otyłość | 2,33 (0,49; 11,17) | -      |
|                                                                                  | RD    | NVAF, otyłość | 2,12 (-1,31; 5,55) | -      |
| Mueller 2019 (udar+TIA+zatorowość systemowa)                                     | HR    | NVAF, ogólna  | 0,85 (0,61; 1,19)  | -      |

Kolor zielony - przewaga apiksabanu; #Miara HR oszacowana na podstawie danych z badania.

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR - iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); MALE - poważne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn (ang. *major adverse limb events*); MI - zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*); NVAF - niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); PAD - choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); SE - zatorowość systemowa (ang. *systemic embolism*); TIA - przemijający atak niedokrwienny (ang. *Transient Ischemic Attack*).

## Wyniki – analiza bezpieczeństwa

Wyniki raportowane w uwzględnionych badaniach opracowano na podstawie danych publikowanych w AWA Poltixa oraz uzupełniono o wyniki badań, które nie zostały uwzględnione w AWA.

Wyniki, za autorami AWA Poltixa, przedstawiono oddzielnie dla poszczególnych punktów końcowych. W analizie uwzględniono punkty końcowe wymienione w AWA Poltixa, tj.:

- Poważne krwawienie;
- Krwawienie z przewodu pokarmowego (GIB);
- Krwawienie śródczaszkowe (ICH);
- Krwawienie ogółem;
- Zgon z dowolnej przyczyny.

Analiza miała charakter jakościowego podsumowania wyników raportowanych w poszczególnych badaniach.

W interpretacji wyników skoncentrowano się przede wszystkim na ilorazie hazardu (HR) oraz *subdistribution hazard ratio* (subHR), jako miarach najlepiej odzwierciedlających relatywne ryzyko w analizach czasu do zdarzenia.

Miary OR oraz RD raportowano wyłącznie w przypadkach, w których nie były dostępne HR, i traktowano je jako dane uzupełniające.

## Poważne krwawienie

W analizach porównujących apiksaban z rywaroksabanem wartości HR mieściły się w zakresie 0,53-0,80. We wszystkich analizach objętych zestawieniem obserwowano przewagę apiksabanu (HR < 1), wskazującą na niższe ryzyko badanego zdarzenia w porównaniu z rywaroksabanem. We wszystkich badaniach (poza jedną analizą) uzyskano istotność statystyczną na korzyść apiksabanu (wyjątek stanowi jedynie jedna podgrupa z badania LIP GYH 2025, tj. podgrupa z GIB i CKD 3-4, w przypadku której górna granica przedziału ufności wynosiła 1).

W analizach porównujących apiksaban z dabigatranem wartości HR mieściły się w zakresie 0,45-1,33. W większości badań obserwowano przewagę apiksabanu (HR < 1). Istotnie statystycznie wyniki na korzyść apiksabanu odnotowano w populacjach:

- pacjenci z GIB (LIP GYH 2021a, LIP GYH 2024 + wynik metaanalizy);

- pacjenci z PAD (Lopes 2021);
- pacjenci w podeszłym wieku/osłabieni (LIP GYH 2021);
- pacjenci z wcześniejszym krwawieniem (LIP GYH 2022);
- pacjenci wcześniej leczeni warfaryną (LIP GYH 2024a);
- pacjenci z GIB w wieku  $\geq 75$  lat (LIP GYH 2025);
- pacjenci z GIB z wysokim ryzykiem krwawienia (HAS-BLED  $\geq 3$ ) (LIP GYH 2025);
- pacjenci z GIB stosujący leki towarzyszące (LIP GYH 2025);
- populacja ogólna (Vinogradova 2018).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 27.

**Tab. 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie punktu końcowego - poważne krwawienie dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran.**

| Badanie           | Miara | Populacja                                                | Wynik (95% CI)      |                     |
|-------------------|-------|----------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
|                   |       |                                                          | vs RYW              | vs DAB              |
| Durand 2020       | HR    | NVAF ogólna                                              | 0,61 (0,53; 0,70)   | 0,89 (0,75; 1,05)   |
| Jaksa 2022        | HR    | NVAF ogólna                                              | 0,60 (0,47; 0,75)   | -                   |
| Wynik metaanalizy |       |                                                          | 0,61 (0,54; 0,69)   | -                   |
| LIP GYH 2021a     | HR    | NVAF, GIB                                                | 0,55 (0,52; 0,58)   | 0,74 (0,62; 0,88)   |
| LIP GYH 2024      | HR    | NVAF, GIB                                                | 0,63 (0,59; 0,66)   | 0,72 (0,63; 0,83)   |
| Wynik metaanalizy |       |                                                          | 0,58 (0,56; 0,61)   | 0,73 (0,65; 0,81)   |
| Dari 2025*        | HR    | NVAF, PAD                                                | 0,65 (0,56; 0,74)   | -                   |
| Lopes 2021*       | HR    | NVAF, PAD                                                | 0,53 (0,49; 0,58)   | 0,73 (0,60; 0,88)   |
| Wynik metaanalizy |       |                                                          | 0,58 (0,48; 0,71)   | -                   |
| Douros 2024       | HR    | NVAF, choroba wątroby                                    | 0,80 (0,68; 0,95)   | -                   |
| Simon 2024*       | HR    | NVAF, choroba wątroby                                    | 0,68 (0,52; 0,90)   | -                   |
| Wynik metaanalizy |       |                                                          | 0,77 (0,67; 0,88)   | -                   |
| Fu 2024*          | HR    | NVAF, CKD 4-5                                            | 0,61 (0,51; 0,73)   | -                   |
| LIP GYH 2021      | HR    | NVAF, starsi, osłabieni pacjenci                         | 0,53 (0,50; 0,57)   | 0,73 (0,63; 0,85)   |
| LIP GYH 2022      | HR    | NVAF, wcześniejsze krwawienie                            | 0,64 (0,61; 0,68)   | 0,73 (0,67; 0,81)   |
| LIP GYH 2024a     | HR    | NVAF, wcześniejsze leczenie warfaryną                    | 0,60 (0,52; 0,68)   | 0,67 (0,50; 0,91)   |
| LIP GYH 2025      | HR    | NVAF, GIB, $\geq 75$ lat                                 | 0,61 (0,57; 0,65)   | 0,67 (0,58; 0,78)   |
|                   |       | NVAF, GIB, HAS-BLED $\geq 3$                             | 0,64 (0,60; 0,68)   | 0,74 (0,63; 0,87)   |
|                   |       | NVAF, GIB, leki towarzyszące                             | 0,61 (0,57; 0,65)   | 0,80 (0,68; 0,95)   |
|                   |       | NVAF, GIB, CKD 3-4                                       | 0,76 (0,58; 1,00)   | -                   |
| Hayat 2023        | OR    | NVAF ogólna                                              | 0,75 (0,17; 3,41)   | 1,34 (0,22; 8,14)   |
|                   | RD    | NVAF ogólna                                              | -0,49 (-3,10; 2,12) | 0,39 (-1,94; 2,72)  |
| Nemola 2023a      | OR    | NVAF ogólna                                              | 0,30 (0,06; 1,47)   | 0,51 (0,09; 2,83)   |
|                   | RD    | NVAF ogólna                                              | -2,94 (-6,53; 0,65) | -1,24 (-4,32; 1,84) |
| Burnham 2023      | OR    | NVAF, otyłość                                            | 2,89 (0,14; 60,61)  | -                   |
|                   | RD    | NVAF, otyłość                                            | 0,94 (-0,89; 2,78)  | -                   |
| Beccatini 2018    | HR    | NVAF ogólna                                              | -                   | 0,45 (0,18; 1,15)   |
| Ingason 2023      | HR    | NVAF, ogólna                                             | 0,61 (0,42; 0,88)   | 1,33 (0,72; 2,48)   |
| Rutherford 2020   | HR    | NVAF, ogólna (mieszane dawki, standardowe + zredukowane) | 0,79 (0,68; 0,91)   | 0,97 (0,81; 1,18)   |

| Badanie          | Miara | Populacja                        | Wynik (95% CI)    |                   |
|------------------|-------|----------------------------------|-------------------|-------------------|
|                  |       |                                  | vs RYW            | vs DAB            |
|                  | HR    | NVAF, ogólna (dawki standardowe) | 0,80 (0,67; 0,97) | 0,94 (0,71; 1,25) |
|                  | HR    | NVAF, ogólna (dawki zredukowane) | 0,68 (0,53; 0,87) | 1,01 (0,78; 1,32) |
| Rutherford 2022  | subHR | NVAF, ogólna (dawki standardowe) | 0,76 (0,62; 0,95) | 0,97 (0,66; 1,43) |
|                  | subHR | NVAF, ogólna (dawki zredukowane) | 0,68 (0,55; 0,85) | 0,93 (0,73; 1,19) |
| O'Shea 2025      | HR    | NVAF, ogólna                     | 0,71 (0,53; 0,96) | 0,84 (0,58; 1,22) |
| Vinogradova 2018 | HR    | NVAF, ogólna                     | 0,59 (0,49; 0,71) | 0,75 (0,59; 0,97) |
| Van Ganse 2022   | HR    | NVAF, ogólna                     | 0,67 (0,63; 0,72) | 0,93 (0,81; 1,08) |

Kolor zielony - przewaga apiksabanu

\*Miara HR oszacowana na podstawie danych z badania.

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CKD – przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); GIB – krwawienie z przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal bleeding*); HAS-BLED – skala oceny ryzyka krwawienia; HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); NVAF – niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PAD – choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); subHR - iloraz hazardów podrozkładu (ang. *subdistribution hazard ratio*), analiza przeżycia z uwzględnieniem zdarzeń konkurujących (ang. *competing risks*).

## Krwawienie z przewodu pokarmowego (GIB)

W analizach porównujących apiksaban z rywaroksabanem wartości HR mieściły się w zakresie 0,46-0,76. We wszystkich analizach objętych zestawieniem obserwowano przewagę apiksabanu ( $HR < 1$ ), wskazującą na niższe ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu z rywaroksabanem. Istotnie statystycznie wyniki na korzyść apiksabanu odnotowano w następujących populacjach:

- pacjenci z GIB (LIP GYH 2021a, LIP GYH 2024 + wynik metaanalizy);
- populacja ogólna (Durand 2020, Lau 2022, Mueller 2019, Rutherford 2020, Vinogradova 2018, Van Ganse 2022);
- pacjenci z CKD 4-5 (Fu 2024);
- pacjenci w podeszłym wieku/osłabieni (LIP GYH 2021);
- pacjenci z wcześniejszym krwawieniem (LIP GYH 2022);
- pacjenci wcześniej leczeni warfaryną (LIP GYH 2024a);
- pacjenci z GIB w wieku  $\geq 75$  lat (LIP GYH 2025);
- pacjenci z GIB z wysokim ryzykiem krwawienia (HAS-BLED  $\geq 3$ ) (LIP GYH 2025);
- pacjenci z GIB stosujący leki towarzyszące (LIP GYH 2025);
- pacjenci z GIB z CKD 3-4 (LIP GYH 2025).

W analizach porównujących apiksaban z dabigatranem wartości HR mieściły się w zakresie 0,42-1,57. Większości badań obserwowano przewagę apiksabanu ( $HR < 1$ ). Istotnie statystycznie wyniki na korzyść apiksabanu stwierdzono w następujących populacjach:

- pacjenci z GIB (LIP GYH 2021a, LIP GYH 2024 + wynik metaanalizy);
- populacja ogólna (Durand 2020, Lau 2022, Rutherford 2020, Van Ganse 2022);
- pacjenci w podeszłym wieku/osłabieni (LIP GYH 2021);
- pacjenci z wcześniejszym krwawieniem (LIP GYH 2022);
- pacjenci wcześniej leczeni warfaryną (LIP GYH 2024a);

- pacjenci z GIB w wieku  $\geq 75$  lat (LIP GYH 2025);
- pacjenci z GIB z wysokim ryzykiem krwawienia (HAS-BLED  $\geq 3$ ) (LIP GYH 2025);
- pacjenci z GIB stosujący leki towarzyszące (LIP GYH 2025).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 28.

**Tab. 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie punktu końcowego krwawienia z przewodu pokarmowego dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran.**

| Badanie                 | Miara | Populacja                                                | Wynik (95% CI)      |                     |
|-------------------------|-------|----------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
|                         |       |                                                          | vs RYW              | vs DAB              |
| LIP GYH 2021a           | HR    | NVAF, GIB                                                | 0,47 (0,43; 0,51)   | 0,64 (0,50; 0,81)   |
| LIP GYH 2024            | HR    | NVAF, GIB                                                | 0,54 (0,49; 0,59)   | 0,46 (0,37; 0,56)   |
| Wynik metaanalizy       |       |                                                          | 0,50 (0,44; 0,58)   | 0,54 (0,39; 0,74)   |
| Durand 2020             | HR    | NVAF ogólna                                              | 0,57 (0,47; 0,70)   | 0,72 (0,57; 0,92)   |
| Fu 2024 <sup>#</sup>    | HR    | NVAF, CKD 4-5                                            | 0,47 (0,41; 0,55)   | -                   |
| LIP GYH 2021            | HR    | NVAF, starsi, osłabieni pacjenci                         | 0,46 (0,42; 0,50)   | 0,61 (0,50; 0,76)   |
| LIP GYH 2022            | HR    | NVAF, wcześniejsze krwawienie                            | 0,64 (0,59; 0,68)   | 0,75 (0,67; 0,85)   |
| LIP GYH 2024a           | HR    | NVAF, wcześniejsze leczenie warfaryną                    | 0,52 (0,43; 0,62)   | 0,60 (0,40; 0,88)   |
| LIP GYH 2025            | HR    | NVAF, GIB, $\geq 75$ lat                                 | 0,52 (0,46; 0,58)   | 0,42 (0,33; 0,53)   |
|                         |       | NVAF, GIB, HAS-BLED $\geq 3$                             | 0,54 (0,48; 0,60)   | 0,49 (0,38; 0,63)   |
|                         |       | NVAF, GIB, leki towarzyszące                             | 0,53 (0,48; 0,59)   | 0,56 (0,44; 0,72)   |
|                         |       | NVAF, GIB, CKD 3-4                                       | 0,64 (0,41; 0,98)   | -                   |
| Simon 2024 <sup>#</sup> | HR    | NVAF, choroba wątroby                                    | 0,73 (0,52; 1,01)   | -                   |
| Hayat 2023 <sup>#</sup> | OR    | NVAF ogólna                                              | 3,06 (0,32; 29,70)  | 2,70 (0,28; 26,24)  |
|                         | RD    | NVAF ogólna                                              | 1,03 (-0,96; 3,01)  | 0,96 (-1,09; 3,01)  |
| Nemola 2023a            | OR    | NVAF ogólna                                              | 0,18 (0,02; 1,48)   | 0,34 (0,03; 3,31)   |
|                         | RD    | NVAF ogólna                                              | -3,00 (-6,15; 0,15) | -1,26 (-3,77; 1,25) |
| Ingason 2023            | HR    | NVAF, ogólna                                             | 0,66 (0,43; 1,02)   | 1,57 (0,75; 3,29)   |
| Lau 2022                | HR    | NVAF, ogólna                                             | 0,72 (0,66; 0,79)   | 0,81 (0,70; 0,94)   |
| Mueller 2019            | HR    | NVAF, ogólna                                             | 0,68 (0,46; 0,99)   | 0,66 (0,39; 1,11)   |
| Rutherford 2020         | HR    | NVAF, ogólna (mieszane dawki, standardowe + zredukowane) | 0,68 (0,60; 0,77)   | 0,68 (0,59; 0,78)   |
| O'Shea 2025             | HR    | NVAF, ogólna                                             | 0,76 (0,52; 1,11)   | 0,89 (0,55; 1,43)   |
| Vinogradova 2018        | HR    | NVAF, ogólna                                             | 0,63 (0,47; 0,83)   | 0,70 (0,50; 1,00)   |
| Van Ganse 2022          | HR    | NVAF, ogólna                                             | 0,63 (0,56; 0,70)   | 0,60 (0,48; 0,76)   |

Kolor zielony - przewaga apiksabanu

\*Miara HR oszacowana na podstawie danych z badania.

<sup>#</sup>Poważne krwawienia.

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CKD – przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); GIB – krwawienie z przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal bleeding*); HAS-BLED – skala oceny ryzyka krwawienia; HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); NVAF – niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

### Krwawienie śródczaszkowe (ICH)

W analizach porównujących apiksaban z rywaroksabanem wartości HR mieściły się w zakresie 0,52-1,75. W większości badań obserwowano przewagę apiksabanu (HR < 1). Istotnie statystycznie wyniki na korzyść apiksabanu odnotowano w populacjach:

- pacjenci z GIB (LIP GYH 2021a + wynik metaanalizy);

- pacjenci w podeszłym wieku/osłabieni (LIP GYH 2021);
- populacja ogólna (Rutherford 2020, Vinogradova 2018).

W analizach porównujących apiksaban z dabigatranem wartości HR mieściły się w zakresie 0,45-1,89. W części badań obserwowano przewagę apiksabanu (HR < 1), jednak w żadnej z nich nie wykazano istotności statystycznej. Istotnie statystycznie wyniki na niekorzyść apiksabanu (HR > 1) odnotowano w populacjach:

- pacjenci z GIB (LIP GYH 2024);
- pacjenci z GIB z wysokim ryzykiem krwawienia (HAS-BLED  $\geq 3$ ) (LIP GYH 2025);
- populacja ogólna (Van Ganse 2022).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 29.

**Tab. 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie punktu końcowego krwawienia wewnątrzczaszkowe dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran.**

| Badanie                  | Miara | Populacja                                                | Wynik (95% CI)      |                    |
|--------------------------|-------|----------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|
|                          |       |                                                          | vs RYW              | vs DAB             |
| LIP GYH 2021a            | HR    | NVAF, GIB                                                | 0,79 (0,65; 0,95)   | 1,12 (0,81; 1,53)  |
| LIP GYH 2024             | HR    | NVAF, GIB                                                | 0,89 (0,80; 1,01)   | 1,53 (1,11; 2,10)  |
| Wynik metaanalizy        |       |                                                          | 0,86 (0,77; 0,96)   | 1,31 (0,96; 1,78)  |
| Durand 2020              | HR    | NVAF ogólna                                              | 0,89 (0,74; 1,02)   | 0,98 (0,74; 1,30)  |
| LIP GYH 2021             | HR    | NVAF, starsi, osłabieni pacjenci                         | 0,79 (0,65; 0,96)   | 1,15 (0,75; 1,74)  |
| LIP GYH 2022             | HR    | NVAF, wcześniejsze krwawienie                            | 0,97 (0,82; 1,15)   | 0,90 (0,67; 1,22)  |
| LIP GYH 2024a            | HR    | NVAF, wcześniejsze leczenie warfaryną                    | 0,98 (0,69; 1,38)   | 0,97 (0,46; 2,05)  |
| LIP GYH 2025             | HR    | NVAF, GIB, $\geq 75$ lat                                 | 0,90 (0,79; 1,03)   | 1,34 (0,94; 1,91)  |
|                          |       | NVAF, GIB, HAS-BLED $\geq 3$                             | 0,89 (0,76; 1,04)   | 1,89 (1,28; 2,79)  |
|                          |       | NVAF, GIB, leki towarzyszące                             | 0,86 (0,74; 1,01)   | 1,44 (0,94; 2,21)  |
|                          |       | NVAF, GIB, CKD 3-4                                       | 1,52 (0,80; 2,92)   | -                  |
| Simon 2024 <sup>#*</sup> | HR    | NVAF, choroba wątroby                                    | 0,76 (0,32; 1,82)   | -                  |
| Nemola 2023a             | OR    | NVAF ogólna                                              | 0,36 (0,01; 8,90)   | -                  |
|                          | RD    | NVAF ogólna                                              | -0,61 (-2,32; 1,10) | 0,00 (-1,27; 1,27) |
| Ingason 2023             | HR    | NVAF, ogólna                                             | 1,09 (0,42; 2,86)   | 1,82 (0,50; 6,62)  |
| Lau 2022                 | HR    | NVAF, ogólna                                             | 0,95 (0,77; 1,18)   | 0,87 (0,63; 1,21)  |
| Rutherford 2020          | HR    | NVAF, ogólna (mieszane dawki, standardowe + zredukowane) | 0,69 (0,54; 0,87)   | 1,11 (0,82; 1,49)  |
| Staerk 2017              | HR    | NVAF, ogólna (niskie dawki)                              | -                   | 1,66 (0,82; 3,38)  |
|                          | HR    | NVAF, ogólna (wysokie dawki)                             | -                   | 1,40 (0,55; 3,56)  |
| O'Shea 2025              | HR    | NVAF, ogólna                                             | 1,75 (0,47; 6,67)   | 0,45 (0,16; 1,23)  |
| Vinogradova 2018         | HR    | NVAF, ogólna                                             | 0,52 (0,32; 0,84)   | 0,89 (0,45; 1,75)  |
| Van Ganse 2022           | HR    | NVAF, ogólna                                             | 0,87 (0,75; 1,01)   | 1,72 (1,20; 2,48)  |

Kolor zielony - przewaga apiksabanu; Kolor czerwony - przewaga komparatora

\*Miara HR oszacowana na podstawie danych z badania.

<sup>#</sup>Poważne krwawienia.

CI — przedział ufności (ang. *confidence interval*); CKD — przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); GIB — krwawienie z przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal bleeding*); HAS-BLED — skala oceny ryzyka krwawienia; HR — iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); NVAF — niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*).

## Krwawienie ogółem

W analizie bezpieczeństwa w zakresie krwawienia ogółem przedstawiono wyniki oparte głównie na ilorazie szans (OR) oraz różnicy ryzyka (RD), a w jednym przypadku na ilorazie hazardu (HR).

W porównaniu apiksabanu z rywaroksabanem jedynym badaniem z miarą HR było badanie Mueller 2019, w którym wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko krwawienia ogółem w grupie apiksabanu. W pozostałych badaniach opartych na OR i RD nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W porównaniu apiksabanu z dabigatranem istotne statystycznie wyniki na niekorzyść apiksabanu odnotowano w badaniu Hayat 2023, zarówno dla OR, jak i RD. Pozostałe badania nie wykazały istotnych statystycznie różnic między grupami. W analizie HR (badanie Mueller 2019) nie stwierdzono istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 30.

**Tab. 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie punktu końcowego krwawienia ogółem dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran.**

| Badanie          | Miara | Populacja     | Wynik (95% CI)           |                            |
|------------------|-------|---------------|--------------------------|----------------------------|
|                  |       |               | vs RYW                   | vs DAB                     |
| Hayat 2023*      | OR    | NVAF ogólna   | 0,66 (0,43; 1,00)        | <b>2,64 (1,56; 4,49)</b>   |
|                  | RD    | NVAF ogólna   | -9,30 (-18,62; 0,03)     | <b>15,88 (7,70; 24,05)</b> |
| Martsevich 2022* | OR    | NVAF ogólna   | 0,86 (0,22; 3,43)        | 0,85 (0,18; 4,05)          |
|                  | RD    | NVAF ogólna   | -1,10 (-11,06; 8,85)     | -1,20 (-12,73; 10,33)      |
| Nemola 2023a*    | OR    | NVAF ogólna   | 0,62 (0,24; 1,61)        | 1,03 (0,35; 3,02)          |
|                  | RD    | NVAF ogólna   | -2,68 (-7,89; 2,53)      | 0,15 (-4,52; 4,82)         |
| Burnham 2023*    | OR    | NVAF, otyłość | 1,73 (0,34; 8,72)        | -                          |
|                  | RD    | NVAF, otyłość | 1,18 (-2,01; 4,36)       | -                          |
| Mueller 2019     | HR    | NVAF, ogólna  | <b>0,66 (0,52; 0,83)</b> | 0,89 (0,63; 1,25)          |

Kolor zielony - przewaga apiksabanu; Kolor czerwony - przewaga komparatora

\* Dane opracowane w oparciu o informacje raportowane w dokumencie analizy klinicznej dla leku Poltixa (dokument zamieszczony na stronie AOTMiT).

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); NVAF – niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

## Zgon z dowolnej przyczyny

W analizach porównujących apiksaban z rywaroksabanem wartości HR mieściły się w zakresie 0,82-1,15. W większości badań obserwowano przewagę apiksabanu (HR < 1). Istotne statystycznie wyniki na korzyść apiksabanu odnotowano w populacjach:

- pacjenci z PAD (Lopes 2021);
- populacja ogólna (Mueller 2019).

W badaniu Burnham 2023 wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie RD na niekorzyść apiksabanu.

W analizach porównujących apiksaban z dabigatranem wartości HR mieściły się w zakresie 0,93-1,36. W 1 badaniu odnotowano wynik istotny statystycznie na niekorzyść apiksabanu: badanie Rutherford 2022 (dawki zredukowane).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 31.

**Tab. 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie punktu końcowego - zgon z dowolnej przyczyny dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran.**

| Badanie                 | Miara | Populacja                        | Wynik (95% CI)           |                          |
|-------------------------|-------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                         |       |                                  | vs RYW                   | vs DAB                   |
| Durand 2020             | HR    | NVAF ogólna                      | 0,96 (0,90; 1,02)        | 1,02 (0,81; 1,27)        |
| Jaksa 2022              | HR    | NVAF ogólna                      | 1,03 (0,87; 1,22)        | -                        |
| Wynik metaanalizy       |       |                                  | 0,97 (0,91; 1,02)        | -                        |
| Douros 2024             | HR    | NVAF, choroba wątroby            | 0,99 (0,86; 1,14)        | -                        |
| Simon 2024              | HR    | NVAF, choroba wątroby            | 0,91 (0,74; 1,11)        | -                        |
| Wynik metaanalizy       |       |                                  | 0,96 (0,86; 1,08)        | -                        |
| Fu 2024 <sup>#</sup>    | HR    | NVAF, CKD 4-5                    | 1,00 (0,93; 1,06)        | -                        |
| Lopes 2021 <sup>#</sup> | HR    | NVAF, PAD                        | <b>0,82 (0,77; 0,88)</b> | 0,93 (0,81; 1,06)        |
| Burnham 2023            | OR    | NVAF ogólna                      | 10,10 (0,58; 176,55)     | -                        |
|                         | RD    | NVAF ogólna                      | <b>3,77 (0,91; 6,64)</b> | -                        |
| Nemola 2023a            | OR    | NVAF ogólna                      | 1,09 (0,48; 2,51)        | 1,26 (0,53; 3,01)        |
|                         | RD    | NVAF ogólna                      | 0,63 (-5,24; 6,50)       | 1,54 (-4,24; 7,31)       |
| Beccatini 2018          | HR    | NVAF ogólna                      | -                        | 1,04 (0,45; 2,38)        |
| Ingason 2023            | HR    | NVAF, ogólna                     | 1,05 (0,79; 1,39)        | 1,36 (0,79; 2,34)        |
| Lau 2022                | HR    | NVAF, ogólna                     | 1,15 (0,88; 1,50)        | 1,22 (0,94; 1,60)        |
| Mueller 2019            | HR    | NVAF, ogólna                     | <b>0,82 (0,68-0,99)</b>  | 1,27 (0,93; 1,72)        |
| Rutherford 2022         | subHR | NVAF, ogólna (dawki standardowe) | 0,89 (0,76; 1,03)        | 1,28 (0,93; 1,72)        |
|                         | subHR | NVAF, ogólna (dawki zredukowane) | 0,98 (0,86; 1,11)        | <b>1,23 (1,08; 1,43)</b> |
| Vinogradova 2018        | HR    | NVAF, ogólna                     | 0,94 (0,85; 1,05)        | 1,14 (0,97; 1,33)        |
| Van Ganse 2022          | HR    | NVAF, ogólna                     | 0,97 (0,93; 1,02)        | 0,94 (0,85; 1,04)        |

Kolor zielony - przewaga apiksabanu; Kolor czerwony - przewaga komparatora

<sup>#</sup>Miara HR oszacowana na podstawie danych z badania.

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CKD – przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); NVAF – niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PAD – choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); subHR – iloraz hazardów podrozkładu (ang. *subdistribution hazard ratio*), analiza przeżycia z uwzględnieniem zdarzeń konkurujących (ang. *competing risks*).

## Podsumowanie

W analizie uwzględniono 27 badań obserwacyjnych porównujących apiksaban z rywaroksabanem i/lub dabigatranem u pacjentów z NVAF w różnych populacjach klinicznych (ogólna populacja, GIB, PAD, CKD, wcześniejsze krwawienie, podeszły wiek, choroby wątroby).

## Skuteczność

- W zakresie punktu końcowego udar/zatorowość systemowa większość oszacowań HR dla porównania apiksaban vs rywaroksaban wskazywała na kierunek korzystny dla apiksabanu (HR < 1), jednak nie wszystkie wyniki osiągały istotność statystyczną. W porównaniu z dabigatranem wyniki były mniej jednoznaczne - obserwowano zarówno oszacowania wskazujące na przewagę apiksabanu, jak i wyniki neutralne, przy ograniczonej liczbie analiz wykazujących istotność statystyczną.
- W zakresie udaru niedokrwienego kierunek efektu był częściej korzystny dla apiksabanu, jednak istotność statystyczna dotyczyła głównie wybranych populacji



wysokiego ryzyka (np. pacjenci z GIB, wcześniejszym krwawieniem). W populacji ogólnej wyniki były w znacznej części neutralne.

- W przypadku udaru krwotocznego w części analiz obserwowano kierunek efektu korzystny dla apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem. W porównaniach z dabigatranem wyniki były niespójne; w części analiz (szczególnie w populacjach z GIB i wysokim wynikiem HAS-BLED) odnotowano granicznie istotnie wyższe ryzyko dla apiksabanu.

## **Bezpieczeństwo**

- Relatywnie najbardziej spójny kierunek efektu obserwowano w zakresie poważnych krwawień oraz krwawień z przewodu pokarmowego (GIB). W porównaniu z rywaroksabanem apiksaban wykazywał niższe ryzyko tych zdarzeń w większości analiz, często z zachowaną istotnością statystyczną.
- W porównaniu z dabigatranem wyniki w zakresie GIB były w przeważającej części korzystne dla apiksabanu, choć obserwowano również analizy neutralne. W zakresie krwawienia śródczaszkowego (ICH) wyniki były mniej jednoznaczne; w części analiz (szczególnie w populacjach wysokiego ryzyka krwawienia) wykazano istotnie wyższe ryzyko ICH dla apiksabanu w porównaniu z dabigatranem.
- W odniesieniu do śmiertelności całkowitej większość analiz wskazywała na brak istotnych różnic między porównywanymi terapiami. W jednej analizie (Rutherford 2022, dawki zredukowane) wykazano istotnie wyższe ryzyko zgonu dla apiksabanu w porównaniu z dabigatranem.

## **Ograniczenia**

Interpretacja przedstawionych wyników powinna uwzględniać istotne ograniczenia:

- analiza ma charakter jakościowo-ilościowego zestawienia oszacowań HR/subHR i nie stanowi formalnej metaanalizy niezależnych badań,
- część wyników pochodzi z analiz podgrup w obrębie tych samych baz danych lub z powiązanych programów badawczych, co ogranicza niezależność źródeł dowodowych,
- badania obserwacyjne cechują się heterogenicznością populacji, definicji punktów końcowych oraz zastosowanych metod statystycznych,
- w niektórych analizach uwzględniono małe populacje lub szerokie przedziały ufności, co ogranicza precyzję oszacowań.

## **Wnioski ogólne**

Dostępne dane RWE wskazują na powtarzalny kierunek efektu sugerujący korzystniejszy profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem, szczególnie w zakresie poważnych krwawień i krwawień z przewodu pokarmowego. W zakresie skuteczności różnice między terapiami są mniej wyraźne i w wielu analizach mają charakter neutralny.

W porównaniu z dabigatranem obraz jest bardziej złożony: w części analiz obserwuje się wyniki korzystne dla apiksabanu (zwłaszcza w zakresie GIB), jednak w wybranych



populacjach odnotowano wyniki wskazujące na wyższe ryzyko wystąpienia analizowanego zdarzenia po stronie apiksabanu (m.in. ICH, śmiertelność w analizie dawek zredukowanych).

Z uwagi na obserwacyjny charakter badań oraz brak formalnej syntezy ilościowej, wyniki należy interpretować z ostrożnością, jako uzupełniające względem danych z badań randomizowanych.

## 7 Dyskusja i ograniczenia

### 7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania apiksabanu (Embavi®) w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Porównanie przeprowadzono poprzez porównanie pośrednie. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Do dnia 23.02.2026 r., w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu 3 prace pełnotekstowe opisujące kontrolowane próby kliniczne, 27 badań efektywności praktycznej (17 badań efektywności praktycznej z AWA Poltixa, 9 badań efektywności praktycznej z przeglądu Cichewicz 2025, 1 badanie wskazane przez analityków AOTMiT, dodane na etapie uzupełnienia wniosku o spełnienie wymagań minimalnych) oraz 27 pełnotekstowych opracowań wtórnych.

Ocena ryzyka błędu systematycznego wykazała, że wszystkie włączone do analizy badania RCT niosą niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego i cechuje je wysoka jakość.

#### Porównanie pośrednie apiksaban vs dabigatran

Porównano pośrednio skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksaban vs dabigatran. Z przeprowadzonej analizy wynika, że apiksaban jest istotnie statystycznie skuteczniejszy w zapobieganiu zawałowi mięśnia sercowego oraz zmniejszaniu liczby poważnych krwawień.

**Tab. 32. Podsumowanie wyników - zmienne kategoryczne, apiksaban vs dabigatran.**

| Punkt końcowy                   | Wynik dla apiksabanu | Wynik dla dabigatranu | Wynik porównania pośredniego |           |
|---------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------|-----------|
|                                 | OR (95% CI)          | OR (95% CI)           | OR (95% CI)                  | Wartość p |
| <b>Skuteczność</b>              |                      |                       |                              |           |
| Udar lub zator systemowy        | 0,79 (0,66; 0,95)    | 0,66 (0,53; 0,82)     | 1,20 (0,90; 1,59)            | 0,2150    |
| Zawał mięśnia sercowego         | 0,88 (0,66; 1,17)    | 1,41 (1,02; 1,95)     | 0,62 (0,41; 0,96)            | 0,0326    |
| Zgon z jakiegokolwiek przyczyny | 0,89 (0,79; 1,00)    | 0,88 (0,77; 1,01)     | 1,01 (0,85; 1,21)            | 0,9019    |

| Punkt końcowy                                             | Wynik dla apiksabanu | Wynik dla dabigatranu | Wynik porównania pośredniego |           |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------|-----------|
|                                                           | OR (95% CI)          | OR (95% CI)           | OR (95% CI)                  | Wartość p |
| <b>Bezpieczeństwo</b>                                     |                      |                       |                              |           |
| Poważne krwawienie                                        | 0,69 (0,60; 0,80)    | 0,93 (0,81; 1,08)     | 0,74 (0,61; 0,91)            | 0,0040    |
| ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN | 0,96 (0,58; 1,59)    | 0,61 (0,31; 1,22)     | 1,57 (0,67; 3,68)            | 0,2961    |

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); GGN - górna granica normy; ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa

### Porównanie pośrednie apiksaban vs rywaroksaban

Porównano pośrednio skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksaban vs rywaroksaban. Z przeprowadzonej analizy wynika, że apiksaban jest istotnie statystycznie skuteczniejszy w zmniejszaniu liczby poważnych krwawień.

**Tab. 33 Podsumowanie wyników - zmienne katagoryczne, apiksaban vs rywaroksaban.**

| Punkt końcowy                                             | Wynik dla apiksabanu | Wynik dla rywaroksabanu | Wynik porównania pośredniego |           |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------------|-----------|
|                                                           | OR (95% CI)          | OR (95% CI)             | OR (95% CI)                  | Wartość p |
| <b>Skuteczność</b>                                        |                      |                         |                              |           |
| Udar lub zator systemowy                                  | 0,79 (0,66; 0,95)    | 0,78 (0,64; 0,95)       | 1,01 (0,77; 1,32)            | 0,9259    |
| Zawał mięśnia sercowego                                   | 0,88 (0,66; 1,17)    | 0,80 (0,62; 1,04)       | 1,06 (0,75; 1,50)            | 0,7418    |
| Zgon z jakiegokolwiek przyczyny                           | 0,89 (0,79; 1,00)    | 0,83 (0,69; 1,00)       | 1,07 (0,86; 1,34)            | 0,5337    |
| <b>Bezpieczeństwo</b>                                     |                      |                         |                              |           |
| Poważne krwawienie                                        | 0,69 (0,60; 0,80)    | 1,03 (0,89; 1,19)       | 0,67 (0,55; 0,82)            | 0,0001    |
| ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN | 0,96 (0,58; 1,59)    | 0,94 (0,59; 1,52)       | 1,02 (0,51; 2,04)            | 0,9524    |

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); GGN - górna granica normy; ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa

## 7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

### 7.2.1 Ograniczenia analizy

Pośród ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić następujące kwestie:

- Brak badań klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie wnioskowanej interwencji vs dabigatran lub rywaroksaban. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedynie trzy badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego we wnioskowanej populacji pacjentów poprzez warfarynę.
- Wyszukiwanie dla badań pierwotnych zostało przeprowadzone z datą odcięcia 31.08.2024 rok. Wynika to z okresu przeszukiwania wykorzystanego w najnowszym zidentyfikowanym badaniu wtórnym (Mai 2025) i założenia, że badania opublikowane przed tą datą zostały już odnalezione w ww. publikacji.

- Ponieważ przeszukiwanie baz danych w AWA Poltixa wykonano do 30 grudnia 2025 r., w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono przeszukiwanie aktualizacyjne baz danych obejmujące publikacje od 31 grudnia 2025 r.

## 7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

Spośród ograniczeń dostępnych danych należy przede wszystkim wymienić:

- bardzo dużo porównań w zakresie badań wtórnych (27 badań włączonych), to analizy pośrednie/NMA – różne metody statystyczne, różne okresy wyszukiwania i kryteria włączenia; w niektórych porównaniach przedziały ufności są szerokie (brak precyzji);
- różnice w wynikach między analizami w zakresie badań wtórnych (częściowo z powodu różnych zestawów badań, różnych populacji – np. Azjaci, osoby starsze, pacjenci z HF, po udarze, pacjenci z AF bez informacji na temat wad zastawkowych);
- Ograniczenia dotyczące analizy danych RWE : analiza danych RWE ma charakter jakościowego zestawienia wyników i nie stanowi formalnej metaanalizy niezależnych badań. Część uwzględnionych analiz pochodzi z podgrup lub z badań opartych na tych samych bazach danych, co ogranicza niezależność źródeł dowodowych. Dodatkowo badania różniły się pod względem populacji, definicji punktów końcowych, okresu obserwacji oraz zastosowanych metod statystycznych. Z uwagi na obserwacyjny charakter badań oraz możliwość występowania czynników zakłócających, uzyskane oszacowania należy interpretować ostrożnie jako dane uzupełniające wobec wyników badań randomizowanych.

## 7.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych tj. Medline, Embase i The Cochrane Library zidentyfikowano 27 opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Wiele przeglądów i metaanaliz sieciowych porównujących DOAC (apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, edoksaban) pokazuje, że skuteczność w zapobieganiu udarowi/zatorowości jest na ogół porównywalna między lekami, natomiast różnice pojawiają się przede wszystkim w profilu bezpieczeństwa (krwawienia).

Podsumowując, zidentyfikowane opracowania wtórne w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dla poszczególnych punktów końcowych wykazały:

- Skuteczność:
  - udar/zator - większość analiz nie wykazała znaczących różnic w częstości udaru/zatorowości między apiksabanem a innymi DOAC; tam, gdzie były różnice, dabigatran 150 mg w niektórych analizach dawał niewielką przewagę w zapobieganiu udarom, ale efekty często nie były statystycznie istotne;
- Bezpieczeństwo:
  - poważne krwawienia - apiksaban konsekwentnie kojarzył się z niższym ryzykiem poważnego krwawienia w porównaniu z dabigatranem 150 mg i z rywaroksabanem w wielu analizach;

- krwawienia z przewodu pokarmowego - apiksaban zwykle wykazywał mniejsze ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego vs dabigatran 150 mg i vs rywaroksaban;
- krwotok śródczaszkowy - w kilku analizach apiksaban miał niższe ryzyko krwotoku śródczaszkowego w porównaniu z rywaroksabanem (czasem istotnie), a porównania z dabigatranem były bardziej zmienne (część badań sugerowała przewagę apiksabanu, inne brak różnicy).

W populacjach starszych ( $\geq 75$  lat) i innych podgrupach (HF, cukrzyca, po udarze) wiele analiz wskazuje, że apiksaban ma korzystny profil bezpieczeństwa (mniej poważnych krwawień/krwotoków śródczaszkowych) i jest dobrym wyborem u pacjentów z większym ryzykiem krwawień.

Różne rankingi (SUCRA) dają mieszane wyniki - czasami apiksaban jest w czołówce pod względem bezpieczeństwa, natomiast rywaroksaban lub dabigatran bywają wyżej w niektórych ocenach efektywności czy „zrównoważenia” korzyści/ryzyka (zależnie od analizy i punktów końcowych).

Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdziale 0.

## 7.4 Siła dowodów

W trakcie przeszukiwania baz danych zidentyfikowano trzy randomizowane badania kliniczne odpowiadające ocenianej technologii medycznej. Żadne spośród nich nie jest badaniem bezpośrednio porównującym apiksaban z jedną z technologii opcjonalnych.

Wszystkie badania RCT uwzględnione w ramach niniejszej analizy dla wnioskowanej interwencji, oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

W przypadku pośredniego porównania wnioskowanej interwencji vs dabigatran i rywaroksaban, siłę dowodów dotyczącą poszczególnych punktów końcowych oceniono jako:

- wysoką - dla punktu końcowego „udar lub zator systemowy”; obniżenie punktacji w skali GRADE związane z brakiem porównania bezpośredniego, ocena została jednak podwyższona na podstawie wsparcia dowodów pośrednich,
- umiarkowaną - dla punktu końcowego „poważne krwawienie”; obniżenie punktacji w skali GRADE związane jest z brakiem porównania bezpośredniego oraz niewielkimi brakami w precyzji, ocena została jednak podwyższona na podstawie wsparcia dowodów pośrednich,
- niską - dla punktów końcowych „zawał mięśnia sercowego”, „zgon z jakiegokolwiek przyczyny” i „ALT lub AST  $> 3 \times$  GGN oraz bilirubina całkowita  $> 2 \times$  GGN”; obniżenie punktacji w skali GRADE związane jest z brakiem porównania bezpośredniego oraz niewielkimi brakami w precyzji.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w Tab. 34.

**Tab. 34. Ocena siły dowodów (GRADE evidence profile).**

| Ocena jakości dowodów                                     |                              |             |                                   |                 |                 |                                       | Podsumowanie wyników                                                                                                                             |                       |                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Liczba badań (rodzaj)                                     | Ryzyko błędu systematycznego | Niespójność | Bezpośredniość                    | Brak precyzji   | Błąd publikacji | Czynniki podwyższające jakość dowodów | Wyniki                                                                                                                                           | Waga punktu końcowego | Jakość dowodów ogółem                                                                                 |
| <b>Skuteczność leczenia</b>                               |                              |             |                                   |                 |                 |                                       |                                                                                                                                                  |                       |                                                                                                       |
| Udar lub zator systemowy                                  |                              |             |                                   |                 |                 |                                       |                                                                                                                                                  |                       |                                                                                                       |
| 3 (RCT)                                                   | Brak (0)                     | Brak (0)    | Brak porównania head to head (-1) | Brak (0)        | Brak (0)        | Wsparcie dowodów pośrednich (+1)      | Apiksaban vs dabigatran:<br>OR (95% CI) - 1,20 (0,90; 1,59), p=0,2150<br>Apiksaban vs rywaroksaban:<br>OR (95% CI) - 1,01 (0,77; 1,32), p=0,9259 | Krytyczna (8)         | <br>(wysoka)       |
| Zawał mięśnia sercowego                                   |                              |             |                                   |                 |                 |                                       |                                                                                                                                                  |                       |                                                                                                       |
| 3 (RCT)                                                   | Brak (0)                     | Brak (0)    | Brak porównania head to head (-1) | Niewielkie (-1) | Brak (0)        | Brak (0)                              | Apiksaban vs dabigatran:<br>OR (95% CI) - 0,62 (0,41; 0,96), p=0,0326<br>Apiksaban vs rywaroksaban:<br>OR (95% CI) - 1,06 (0,75; 1,50), p=0,7418 | Krytyczna (7)         | <br>(niska)        |
| Zgon z jakiegokolwiek przyczyny                           |                              |             |                                   |                 |                 |                                       |                                                                                                                                                  |                       |                                                                                                       |
| 3 (RCT)                                                   | Brak (0)                     | Brak (0)    | Brak porównania head to head (-1) | Niewielkie (-1) | Brak (0)        | Brak (0)                              | Apiksaban vs dabigatran:<br>OR (95% CI) - 1,01 (0,85; 1,21), p=0,9019<br>Apiksaban vs rywaroksaban:<br>OR (95% CI) - 1,07 (0,86; 1,34), p=0,5337 | Krytyczna (9)         | <br>(niska)        |
| <b>Bezpieczeństwo leczenia</b>                            |                              |             |                                   |                 |                 |                                       |                                                                                                                                                  |                       |                                                                                                       |
| Poważne krwawienie                                        |                              |             |                                   |                 |                 |                                       |                                                                                                                                                  |                       |                                                                                                       |
| 3 (RCT)                                                   | Brak (0)                     | Brak (0)    | Brak porównania head to head (-1) | Niewielkie (-1) | Brak (0)        | Wsparcie dowodów pośrednich (+1)      | Apiksaban vs dabigatran:<br>OR (95% CI) - 0,74 (0,61; 0,91), p=0,0040<br>Apiksaban vs rywaroksaban:<br>OR (95% CI) - 0,67 (0,55; 0,82), p=0,0001 | Krytyczna (8)         | <br>(umiarkowana) |
| ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN |                              |             |                                   |                 |                 |                                       |                                                                                                                                                  |                       |                                                                                                       |
| 3 (RCT)                                                   | Brak (0)                     | Brak (0)    | Brak porównania head to head (-1) | Niewielkie (-1) | Brak (0)        | Brak (0)                              | Apiksaban vs dabigatran:<br>OR (95% CI) - 1,57 (0,67; 3,68), p=0,2961<br>Apiksaban vs rywaroksaban:<br>OR (95% CI) - 1,02 (0,51; 2,04), p=0,9524 | Ważny (5)             | <br>(niska)      |

RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*).

## 8 Wnioski

W ramach niniejszej analizy (porównanie pośrednie) wykazano porównywalną skuteczność terapii apiksabanem, dabigatranem lub rywaroksabanem w populacji dorosłych pacjentów w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca w zakresie podstawowych istotnych klinicznie punktów końcowych dla tej populacji tj. wystąpienia udaru lub zatoru systemowego oraz zgonu. Jednocześnie dane wskazują na możliwość niższego ryzyka powikłań krwotocznych związanych z leczeniem apiksabanem w porównaniu do terapii dabigatranem lub rywaroksabanem.

# Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

## Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 20.02.2026 r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                                      | Wynik   |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------|
| #1                      | atrial Fibrillation [Mesh]                                          | 80 338  |
| #2                      | atrial fibrillation* [text word]                                    | 126 664 |
| #3                      | NVAF [text word]                                                    | 1 929   |
| #4                      | #1 OR #2 OR #3                                                      | 126 676 |
| #5                      | apixaban [Supplementary Concept]                                    | 2 854   |
| #6                      | apixaban [text word]                                                | 6 844   |
| #7                      | eliquis [text word]                                                 | 113     |
| #8                      | #5 OR #6 OR #7                                                      | 6 864   |
| #9                      | #4 AND #8                                                           | 3 326   |
| #10                     | dabigatran [Mesh]                                                   | 4 140   |
| #11                     | dabigatran [text word]                                              | 7 282   |
| #12                     | pradaxa [text word]                                                 | 166     |
| #13                     | #10 OR #11 OR #12                                                   | 7 288   |
| #14                     | #4 AND #13                                                          | 3 912   |
| #15                     | rivaroxaban [Mesh]                                                  | 5 431   |
| #16                     | rivaroxaban [text word]                                             | 9 816   |
| #17                     | xarelto [text word]                                                 | 202     |
| #18                     | #15 OR #16 OR #17                                                   | 9 828   |
| #19                     | #4 AND #18                                                          | 3 834   |
| #20                     | #9 OR #14 OR #19                                                    | 6 376   |
| #21                     | #20 Filters: Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial | 412     |
| #22                     | #21 Filters: from 2024/09 - 2026/12/12                              | 31      |

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 20.02.2026 r.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                           | Wynik  |
|-------------------------|----------------------------------------------------------|--------|
| #1                      | MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees | 7 656  |
| #2                      | Atrial Fibrillation                                      | 18 453 |
| #3                      | NVAF                                                     | 297    |
| #4                      | #1 OR #2 OR #3                                           | 18 459 |



| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                              | Wynik  |
|-------------------------|---------------------------------------------|--------|
| #5                      | apixaban                                    | 1 513  |
| #6                      | Eliquis                                     | 102    |
| #7                      | #5 OR #6                                    | 1 518  |
| #8                      | #4 AND #7                                   | 748    |
| #9                      | dabigatran                                  | 1 313  |
| #10                     | pradaxa                                     | 80     |
| #11                     | #9 OR #10                                   | 1 317  |
| #12                     | #4 AND #11                                  | 678    |
| #13                     | rivaroxaban                                 | 2 639  |
| #14                     | xarelto                                     | 160    |
| #15                     | #13 OR #14                                  | 2 644  |
| #16                     | #4 AND #15                                  | 788    |
| #17                     | #8 OR #12 OR #16                            | 1 631* |
| #18                     | Data custom range: 01/09/2024 to 12/12/2026 | 131^   |

\* Cochrane Reviews = 34, Cochrane Protocols = 8, Trials = 2582, Editorials = 2, Clinical Answers = 5.

^ Cochrane Reviews = 3, Cochrane Protocols = 1, Trials = 127, Editorials = 0, Clinical Answers = 0.

**Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 20.02.2026 r.**

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                                               | Wynik   |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------|
| #1                      | 'atrial fibrillation'/exp OR 'atrial fibrillation'                           | 290 493 |
| #2                      | NVAF                                                                         | 3 975   |
| #3                      | #1 OR #2                                                                     | 290 562 |
| #4                      | 'apixaban'/exp OR apixaban                                                   | 29 512  |
| #5                      | #3 AND #4                                                                    | 14 140  |
| #6                      | 'dabigatran'/exp OR dabigatran                                               | 25 714  |
| #7                      | #3 AND #6                                                                    | 13 973  |
| #8                      | 'rivaroxaban'/exp OR rivaroxaban                                             | 36 737  |
| #9                      | #3 AND #8                                                                    | 14 841  |
| #10                     | #5 OR #7 OR #9                                                               | 23 189  |
| #11                     | #10 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) | 1 386   |
| #12                     | #11 AND [01-09-2024]/sd NOT [13-12-2026]/sd                                  | 353     |

## Identyfikacja badań efektywności praktycznej

- W pierwszej kolejności uwzględniono badania obserwacyjne zidentyfikowane w Analizie weryfikacyjnej dla Poltixa® (apiksaban), które spełniały kryteria włączenia do niniejszego opracowania.

- Następnie przeanalizowano badania uwzględnione w przeglądzie Cichewicz 2025, dotyczącym danych RWE oceniających skuteczność i bezpieczeństwo edoksabanu w porównaniu z innymi bezpośrednimi doustnymi antykoagulantami (DOAC) oraz antagonistami witaminy K (VKA) u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) w Europie. Każde z badań włączonych do przeglądu poddano ocenie pod kątem zgodności z kryteriami włączenia i wykluczenia określonymi dla niniejszego opracowania.
- Przeszukiwanie baz danych w Analizie weryfikacyjnej dla Poltixa® (apixaban) datowane jest na 30.12.2025 rok, dlatego dokonano przeszukania aktualizacyjnego.

**Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 19.02.2026 r.**

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                            | Wynik   |
|-------------------------|-------------------------------------------|---------|
| #1                      | Atrial Fibrillation [Mesh]                | 80 327  |
| #2                      | Atrial Fibrillation [text word]           | 126 564 |
| #3                      | NVAF [text word]                          | 1 928   |
| #4                      | #1 OR #2 OR #3                            | 126 576 |
| #5                      | apixaban [Supplementary Concept]          | 2 854   |
| #6                      | Apixaban [text word]                      | 6 844   |
| #7                      | Eliquis [text word]                       | 113     |
| #8                      | #5 OR #6 OR #7                            | 6 864   |
| #9                      | real world [text word]                    | 140 457 |
| #10                     | pragmatic [text word]                     | 34 002  |
| #11                     | clinical practice [text word]             | 323 395 |
| #12                     | everyday practice [text word]             | 4 438   |
| #13                     | naturalistic [text word]                  | 18 339  |
| #14                     | practice-based [text word]                | 9 766   |
| #15                     | #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14     | 511 202 |
| #16                     | #4 AND #8 AND #15                         | 622     |
| #17                     | #16 Filters: from 2025/12/31 - 3000/12/12 | 9       |

**Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 19.02.2026 r.**

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                           | Wynik  |
|-------------------------|----------------------------------------------------------|--------|
| #1                      | MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees | 7 656  |
| #2                      | Atrial fibrillation                                      | 18 453 |
| #3                      | NVAF                                                     | 297    |
| #4                      | #1 OR #2 OR #3                                           | 18 459 |
| #5                      | Apixaban                                                 | 1 513  |
| #6                      | Eliquis                                                  | 102    |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                              | Wynik   |
|-------------------------|---------------------------------------------|---------|
| #7                      | #5 OR #6                                    | 1 518   |
| #8                      | real world                                  | 14 031  |
| #9                      | pragmatic                                   | 17 967  |
| #10                     | clinical practice                           | 117 461 |
| #11                     | everyday practice                           | 2 168   |
| #12                     | naturalistic                                | 2 035   |
| #13                     | practice-based                              | 1 531   |
| #14                     | #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13        | 141 197 |
| #15                     | #4 AND #7 AND #14                           | 142*    |
| #16                     | Data custom range: 31/12/2025 to 19/02/2026 | 2^      |

\* Cochrane Reviews = 28, Cochrane Protocols = 6, Trials = 107, Editorials = 1.

^ Trials = 2.

**Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 19.02.2026 r.**

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                     | Wynik     |
|-------------------------|----------------------------------------------------|-----------|
| #1                      | 'atrial fibrillation'/exp OR 'atrial fibrillation' | 290 419   |
| #2                      | NVAF                                               | 3 974     |
| #3                      | #1 OR #2                                           | 290 488   |
| #4                      | 'apixaban'/exp OR apixaban                         | 29 501    |
| #5                      | #3 AND #4                                          | 14 135    |
| #6                      | 'real world'                                       | 241 005   |
| #7                      | pragmatic                                          | 47 366    |
| #8                      | 'clinical practice'                                | 838 447   |
| #9                      | 'everyday practice'                                | 6 771     |
| #10                     | naturalistic                                       | 23 384    |
| #11                     | 'practice based'                                   | 13 758    |
| #12                     | #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11                 | 1 125 214 |
| #13                     | #5 AND #12                                         | 245       |
| #14                     | #13 AND [31-12-2025]/sd NOT [20-02-2026]/sd        | 41        |

## Identyfikacja opracowań wtórnych

**Tab.41. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 23.02.2026 r.**

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                   | Wynik   |
|-------------------------|----------------------------------|---------|
| #1                      | Atrial Fibrillation [Mesh]       | 80 346  |
| #2                      | atrial fibrillation* [text word] | 126 709 |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                                            | Wynik   |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------|
| #3                      | NVAF [text word]                                                          | 1 929   |
| #4                      | #1 OR #2 OR #3                                                            | 126 721 |
| #5                      | apixaban [Supplementary Concept]                                          | 2 855   |
| #6                      | apixaban [text word]                                                      | 6 849   |
| #7                      | eliquis [text word]                                                       | 113     |
| #8                      | #5 OR #6 OR #7                                                            | 6 869   |
| #9                      | #4 AND #8                                                                 | 3 328   |
| #10                     | #4 AND #8 Filters Meta-Analysis, Network Meta-Analysis, Systematic Review | 286     |

**Tab. 42. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 23.02.2026 r.**

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                           | Wynik  |
|-------------------------|----------------------------------------------------------|--------|
| #1                      | MeSH descriptor: [Atrial Fibrillation] explode all trees | 7 656  |
| #2                      | Atrial Fibrillation                                      | 18 453 |
| #3                      | NVAF                                                     | 297    |
| #4                      | #1 OR #2 OR #3                                           | 18 459 |
| #5                      | apixaban                                                 | 1 513  |
| #6                      | eliquis                                                  | 102    |
| #7                      | #5 OR #6                                                 | 1 518  |
| #8                      | #4 AND #7 Cochrane Reviews                               | 28     |

**Tab. 43. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 23.02.2026 r.**

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe                                                                                                                                                  | Wynik   |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| #1                      | 'atrial fibrillation'/exp OR 'atrial fibrillation'                                                                                                              | 290 504 |
| #2                      | NVAF                                                                                                                                                            | 3 975   |
| #3                      | #1 OR #2                                                                                                                                                        | 290 573 |
| #4                      | 'apixaban'/exp OR apixaban                                                                                                                                      | 29 515  |
| #5                      | #3 AND #4                                                                                                                                                       | 14 141  |
| #6                      | #5 AND ('meta analysis'/de OR 'network meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)                                                                             | 1 188   |
| #7                      | #6 AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) OR ([medline]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT ([embase classic]/lim AND [medline]/lim))) | 524     |

## Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

### Badania pierwotne

Tab. 44. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

| Nazwa badania | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Charakterystyka publikacji |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| ARISTOTLE     | Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92 | Główna publikacja          |
| RE-LY         | Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51                                                                                                                                               | Główna publikacja          |
| ROCKET AF     | Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):883-91                                                                                                                                                                                                         | Główna publikacja          |

### Badania efektywności praktycznej

Tab. 45. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej.

| Nazwa badania                         | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Badania zidentyfikowane w AWA Poltixa |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Burnham 2023                          | Burnham KT, Yang T, Wooster J. A Real-World Comparison of Apixaban and Rivaroxaban in Obese and Morbidly Obese Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Pharm Pract. 2023;37(4):8971900231202643                                                                                                                                                                                                          |
| Dari 2025                             | Dari L, Beradid S, Constans J, Pariente A, Renoux C. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. apixaban in patients with atrial fibrillation and peripheral artery disease. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2025 Dec 16;11(8):664-673.                                                                                                                                                                     |
| Douros 2024                           | Douros A, Cui Y, Platt RW, Filion KB, Sebastiani G, Renoux C. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants among patients with non-valvular atrial fibrillation and liver disease: A multinational cohort study. Thromb Res. 2024 May;237:71-78.                                                                                                                                                        |
| Durand 2020                           | Durand M, Schnitzer ME, Pang M, Carney G, Eltonsy S, Filion KB, Fisher A, Jun M, Kuo IF, Matteau A, Paterson JM, Quail J, Renoux C; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Effectiveness and safety among direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: A multi-database cohort study with meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2021 Jun;87(6):2589-2601. |
| Fu 2024                               | Fu EL, Desai RJ, Paik JM, Kim DH, Zhang Y, Mastroiilli JM, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Warfarin or Rivaroxaban Versus Apixaban in Patients With Advanced CKD and Atrial Fibrillation: Nationwide US Cohort Study. American Journal of Kidney Diseases. 2024;83(3):293-305.e1.                                                                                                                  |
| Hayat 2023                            | Hayat A, Sjölander A, Wallvik J. Direct oral anticoagulants: patient reported adherence and minor bleedings. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2023;56(1):55-64                                                                                                                                                                                                                                             |

| Nazwa badania                                               | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jaksa 2022                                                  | Jaksa A, Gibbs L, Kent S, Rowark S, Duffield S, Sharma M, Kincaid L, Ali AK, Patrick AR, Govil P, Jonsson P, Gatto N. Using primary care data to assess comparative effectiveness and safety of apixaban and rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the UK: an observational cohort study. <i>BMJ Open</i> . 2022 Oct 17;12(10):e064662.                                                                      |
| Lip GYH 2025                                                | Lip GYH, Benamouzig R, Martin AC, Pesce G, Gusto G, Quignot N, Khachatryan A, Dai F, Sedjelmaci F, Chaves J, Subash R, Mokgokong R. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in key subgroups of patients with non-valvular atrial fibrillation and at high risk of gastrointestinal bleeding: A cohort study based on the French National Health Data System (SNDS). <i>PLoS One</i> . 2025 Jan 22;20(1):e0317895. |
| Lip GYH 2021                                                | Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, Dhamane AD, Luo X, Li X, et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. <i>Journal of Internal Medicine</i> . 2021;289(1):42-52.                                                                                                                                                                                     |
| Lip GYH 2021a                                               | Lip GYH, Keshishian AV, Zhang Y, Kang A, Dhamane AD, Luo X, et al. Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients With High Risk of Gastrointestinal Bleeding. <i>JAMA Netw Open</i> . 2021;4(8):e2120064                                                                                                                                                                                                         |
| Lip GYH 2022                                                | Lip GYH, Keshishian A, Kang A, Luo X, Atreja N, Zhang Y, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients with prior bleeding events: a retrospective analysis of administrative claims databases. <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i> . 2022;54(1):33-46.                                                                                                                |
| Lip GYH 2024                                                | Lip GYH, Benamouzig R, Martin AC, Pesce G, Gusto G, Quignot N, et al. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation and high risk of gastrointestinal bleeding: A nationwide French cohort study. <i>PLoS One</i> . 2024;19(11):e0310322                                                                                                                               |
| Lip GYH 2024a                                               | Lip GYH, Noxon V, Kang A, Luo X, Atreja N, Han S, Cheng D, Jiang J, Abramovitz L, Deitelzweig S. Effectiveness and safety in non-valvular atrial fibrillation patients switching from warfarin to direct oral anticoagulants in US healthcare claims. <i>J Thromb Thrombolysis</i> . 2024 Aug;57(6):1092-1102.                                                                                                                         |
| Lopes 2021                                                  | Lopes RD, Thomas L, Di Fusco M, Keshishian A, Luo X, Li X, et al. Clinical and Economic Outcomes Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients With Coronary Artery Disease and/or Peripheral Artery Disease. <i>American Journal of Cardiology</i> . 2021;148:69-77                                                                                                                                                                  |
| Martsevich 2022                                             | Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, Kiselev AR, Drapkina OM. Analysis of Adverse Events in the Treatment of Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation with Oral Anticoagulants: Data from the "ANTEY" Observational Study. <i>Pharmaceuticals (Basel)</i> . 2022 Sep 29;15(10):1209.                                                                                                                                         |
| Nemola 2023a                                                | Nemola G, Russi A, Cozzani G, Leo G, Vetrugno L, Sparasci FM, et al. Baseline Characteristics and 3-Year Outcome of Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Treated with the Four Direct Oral Anticoagulants (DOACs). <i>American Journal of Cardiology</i> . 2023;206:125-31                                                                                                                                                         |
| Simon 2024                                                  | Simon TG, Singer DE, Zhang Y, Mastroianni JM, Cervone A, DiCesare E, Lin KJ. Comparative Effectiveness and Safety of Apixaban, Rivaroxaban, and Warfarin in Patients With Cirrhosis and Atrial Fibrillation : A Nationwide Cohort Study. <i>Ann Intern Med</i> . 2024 Aug;177(8):1028-1038.                                                                                                                                            |
| <b>Badania zidentyfikowane w przeglądzie Cichewicz 2025</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Becattini 2018                                              | Becattini C, Giustozzi M, Ranalli MG, et al. Variation of renal function over time is associated with major bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants for atrial fibrillation. <i>J Thromb Haemost</i> . 2018 May;16(5):833-841.                                                                                                                                                                                    |
| Ingason 2023                                                | Ingason AB, Hreinsson JP, Agustsson AS, et al. Comparison of the effectiveness and safety of direct oral anticoagulants: a nationwide propensity score-weighted study. <i>Blood Adv</i> . 2023 Jun 13;7(11):2564-2572.                                                                                                                                                                                                                 |
| Lau 2022                                                    | Lau WCY, Torre CO, Man KKC, et al. Comparative effectiveness and safety between apixaban, Dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban among patients with atrial fibrillation: a multinational population-based cohort study. <i>Ann Intern Med</i> . 2022 Nov;175(11):1515-1524.                                                                                                                                                            |
| Mueller 2019                                                | Mueller T, Alvarez-Madrado S, Robertson C, et al. Comparative safety and effectiveness of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in clinical practice in Scotland. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 2019 Feb;85(2):422-431.                                                                                                                                                                                       |
| Rutherford 2020                                             | Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, et al. Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. <i>Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother</i> . 2020 Apr 1;6(2):75-85.                                                                                                                                                                                   |
| Rutherford 2022                                             | Rutherford OW, Jonasson C, Ghanima W, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. <i>Heart</i> . 2022 Mar;108(5):345-352.                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Staerk 2017                                                 | Staerk L, Fosbøl EL, Lip GYH, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C, Ozenne B, Gerds TA, Gislason GH, Olesen JB. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. <i>Eur Heart J</i> . 2017 Mar 21;38(12):907-915.                                                                                     |
| Van Ganse 2022                                              | Van Ganse E, Danchin N, Mahe I, et al. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: the NAXOS study. <i>Stroke</i> . 2020 Jul;51(7):2066-2075.                                                                                                                                                                                                                                      |

| Nazwa badania                                                                    | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vinogradova 2018                                                                 | Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. <i>BMJ</i> . 2018 Jul 4;362:k2505.                                                                                                                                |
| <b>Badania zidentyfikowane przez Agencję na etapie oceny wymagań minimalnych</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| O'Shea 2025                                                                      | O'Shea MP, Yusuf A, Habib E, Ravi S, Karikalan SA, Chao CJ, Ashraf H, Agasthi P, Newton S, Scott RL, Barry T, Ayoub C, Arsanjani R, Masry HE. Echocardiographic hemodynamics correlate with differences in DOAC-specific bleeding and stroke rates in non-valvular atrial fibrillation. <i>BMC Cardiovasc Disord</i> . 2025 Oct 28;25(1):774. |

## Opracowania wtórne

**Tab. 46. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.**

| Kod badania    | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antza 2019     | Antza C, Doundoulakis I, Akrivos E, Economou F, Vazakidis P, Haidich AB, Kotsis V. Non-vitamin K oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: a network meta-analysis. <i>Scand Cardiovasc J</i> . 2019 Apr;53(2):48-54. doi: 10.1080/14017431.2019.1594353. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30896311.                                                                                                                                                                                                      |
| Assiri 2013    | Assiri A, Al-Majzoub O, Kanaan AO, Donovan JL, Silva M. Mixed treatment comparison meta-analysis of aspirin, warfarin, and new anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. <i>Clin Ther</i> . 2013 Jul;35(7):967-984.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.05.011. PMID: 23870607.                                                                                                                                                                                     |
| Baker 2012     | Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes</i> . 2012 Sep 1;5(5):711-9. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966572. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22912382.                                                                                                                                                                                                                                     |
| Cameron 2014   | Cameron C, Coyle D, Richter T, Kelly S, Gauthier K, Steiner S, Carrier M, Coyle K, Bai A, Moulton K, Clifford T, Wells G. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. <i>BMJ Open</i> . 2014 Jun 2;4(6):e004301. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004301. PMID: 24889848; PMCID: PMC4054633.                                                                                                   |
| Cohen 2018     | Cohen AT, Hill NR, Luo X, Masseria C, Abariga SA, Ashaye AO. A systematic review of network meta-analyses among patients with nonvalvular atrial fibrillation: A comparison of efficacy and safety following treatment with direct oral anticoagulants. <i>Int J Cardiol</i> . 2018 Oct 15;269:174-181. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.114. Epub 2018 Jun 30. PMID: 30037626.                                                                                                                                  |
| Deng 2020      | Deng K, Cheng J, Rao S, Xu H, Li L, Gao Y. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. <i>Front Med (Lausanne)</i> . 2020 Apr 7;7:107. doi: 10.3389/fmed.2020.00107. PMID: 32318577; PMCID: PMC7154089.                                                                                                                                                                                                                          |
| Dogliotti 2014 | Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. <i>Heart</i> . 2014 Mar;100(5):396-405. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304347. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24009224.                                                                                                                                                                                                                                      |
| Fu 2014        | Fu W, Guo H, Guo J, Lin K, Wang H, Zhang Y, Wang Y, Shan Z. Relative efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation by network meta-analysis. <i>J Cardiovasc Med (Hagerstown)</i> . 2014 Dec;15(12):873-9. doi: 10.2459/JCM.0000000000000206. Erratum in: <i>J Cardiovasc Med (Hagerstown)</i> . 2015 Feb;16(2):148. PMID: 25304034; PMCID: PMC4244213.                                                                                                              |
| Guo 2016       | Guo L, Li S, Wang P, Zhong X, Hong Y. Comparative Efficacy of Clinical Events Prevention of Five Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation (A Network Meta-Analysis). <i>Am J Cardiol</i> . 2017 Feb 15;119(4):585-593. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.11.006. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27989309.                                                                                                                                                                                                       |
| Jin 2020       | Jin H, Zhu K, Wang L, Zhou W, Zhi H. Efficacy and safety of non-vitamin K anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: A network meta-analysis. <i>Thromb Res</i> . 2020 Dec;196:109-119. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.021. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32861151.                                                                                                                                                                                                       |
| Jin 2021       | Jin H, Zhu K, Wang L, Zhi H. A network meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus. <i>Acta Cardiol</i> . 2021 Nov;76(9):960-969                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Katsanos 2016  | Katsanos AH, Mavridis D, Parissis J, Deftereos S, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Chondrogianni M, Safouris A, Filippatou A, Voumvourakis K, Triantafyllou N, Ellul J, Karapanayiotides T, Giannopoulos S, Alexandrov AW, Alexandrov AV, Tsigoulis G. Novel oral anticoagulants for the secondary prevention of cerebral ischemia: a network meta-analysis. <i>Ther Adv Neurol Disord</i> . 2016 Sep;9(5):359-68. doi: 10.1177/1756285616659411. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27582891; PMCID: PMC4994786. |



| Kod badania                                                                      | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Li 2019                                                                          | Li G, Lip GYH, Holbrook A, Chang Y, Larsen TB, Sun X, Tang J, Mbuagbaw L, Witt DM, Crowther M, Thabane L, Levine MAH. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. <i>Eur J Epidemiol</i> . 2019 Feb;34(2):173-190. doi: 10.1007/s10654-018-0415-7. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29948370.                                                                                                                                                    |
| Lin 2015                                                                         | Lin L, Lim WS, Zhou HJ, Khoo AL, Tan KT, Chew AP, Foo D, Chin JJ, Lim BP. Clinical and Safety Outcomes of Oral Antithrombotics for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>J Am Med Dir Assoc</i> . 2015 Dec;16(12):1103.e1-19. doi: 10.1016/j.jamda.2015.09.008. Epub 2015 Oct 31. PMID: 26527225.                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Lin 2023                                                                         | Lin DS, Lo HY, Huang KC, Lin TT, Lee JK. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>J Am Heart Assoc</i> . 2023 Dec 5;12(23):e030380. doi: 10.1161/JAHA.123.030380. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38014696; PMCID: PMC10727327.                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Liu 2020 PRISMA                                                                  | Liu X, Huang M, Ye C, Zeng J, Zeng C, Ma J. The role of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation: A PRISMA-compliant article. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2020 Jul 2;99(27):e21025. doi: 10.1097/MD.00000000000021025. PMID: 32629725; PMCID: PMC7337535.                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Lopez-Lopez 2017                                                                 | López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, Davies PA, Bodalia PN, Bryden PA, Welton NJ, Hollingworth W, Caldwell DM, Savović J, Dias S, Salisbury C, Eaton D, Stephens-Boal A, Sofat R. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. <i>BMJ</i> . 2017 Nov 28;359:j5058. doi: 10.1136/bmj.j5058. Erratum in: <i>BMJ</i> . 2017 Dec 4;359:j5631. doi: 10.1136/bmj.j5631. Erratum in: <i>BMJ</i> . 2018 May 23;361:k2295. doi: 10.1136/bmj.k2295. PMID: 29183961; PMCID: PMC5704695. |
| Ma 2023                                                                          | Ma F, Xu W, Chen J, Zhang J. Non-major bleeding risk of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for stroke prevention with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 2023 Aug;79(8):1013-1022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Mai 2025                                                                         | Duy Mai T, Ho THQ, Hoang SV, Nguyen HTT, Pandian J, Nguyen TV, Vu KT, Tran GS, Dao VP, Tran MC, Pham HM. Comparative Analysis of the Net Clinical Benefit of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. <i>Eur Cardiol</i> . 2025 May 9;20:e13. doi: 10.15420/ecr.2025.07. PMID: 40395561; PMCID: PMC12090073.                                                                                                                                                                                                                   |
| Miller 2012                                                                      | Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. <i>Am J Cardiol</i> . 2012 Aug 1;110(3):453-60. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.049. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22537354.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Mitchell 2013                                                                    | Mitchell SA, Simon TA, Raza S, Jakouloff D, Orme ME, Lockhart I, Drost P. The efficacy and safety of oral anticoagulants in warfarin-suitable patients with nonvalvular atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. <i>Clin Appl Thromb Hemost</i> . 2013 Nov-Dec;19(6):619-31. doi: 10.1177/1076029613486539. Epub 2013 May 22. PMID: 23698729.                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Morimoto 2015                                                                    | Morimoto T, Crawford B, Wada K, Ueda S. Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies. <i>J Cardiol</i> . 2015 Dec;66(6):466-74. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.018. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26162944.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Sardar 2013                                                                      | Sardar P, Chatterjee S, Wu WC, Lichstein E, Ghosh J, Aikat S, Mukherjee D. New oral anticoagulants are not superior to warfarin in secondary prevention of stroke or transient ischemic attacks, but lower the risk of intracranial bleeding: insights from a meta-analysis and indirect treatment comparisons. <i>PLoS One</i> . 2013 Oct 25;8(10):e77694. doi: 10.1371/journal.pone.0077694. PMID: 24204920; PMCID: PMC3808395.                                                                                                                                                                                     |
| Tawfik 2016                                                                      | Tawfik A, Bielecki JM, Krahn M, Dorian P, Hoch JS, Boon H, Husereau D, Pechlivanoglou P. Systematic review and network meta-analysis of stroke prevention treatments in patients with atrial fibrillation. <i>Clin Pharmacol</i> . 2016 Aug 11;8:93-107. doi: 10.2147/CPAA.S105165. PMID: 27570467; PMCID: PMC4986689.                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Wolfe 2018                                                                       | Wolfe Z, Khan SU, Nasir F, Raghu Subramanian C, Lash B. A systematic review and Bayesian network meta-analysis of risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants. <i>J Thromb Haemost</i> . 2018 Jul;16(7):1296-1306. doi: 10.1111/jth.14131. Epub 2018 May 30. PMID: 29723935.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Xu 2023                                                                          | Xu, Wenlin et al. "Severe Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists for Stroke Prevention and Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." <i>Cardiovascular drugs and therapy</i> 37.2 (2023): 363-377                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Badania zidentyfikowane przez Agencję na etapie oceny wymagań minimalnych</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Zhang 2021                                                                       | Zhang J, Wang X, Liu X, Larsen TB, Witt DM, Ye Z, Thabane L, Li G, Lip GYH. Comparative effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Epidemiol</i> . 2021 Aug;36(8):793-812                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |



## Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

### Badania pierwotne

Tab. 47. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

| Nazwa badania                              | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Przyczyny odrzucenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tannu 2025                                 | Tannu M, Lopes RD, Wojdyla DM, Goodman SG, Aronson R, Mehran R, Granger CB, Windecker S, Alexander JH, Jones WS. Antithrombotic Therapy to Minimize Total Events After ACS or PCI in Atrial Fibrillation: Insights From AUGUSTUS. J Am Coll Cardiol. 2025 Mar 25;85(11):1157-1168. doi: 10.1016/j.jacc.2024.10.125. Epub 2025 Feb 5. PMID: 39918467.                                                                 | Niewłaściwa populacja. Pacjenci po ACS lub po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) z migotaniem przedsionków.                                                                                                                                                                                                        |
| Tannu 2025a                                | M Tannu, K Hua, G Hankey, JH Alexander, RP Giugliano, J Eikelboom, R Lopes, L Wallentin, C Ruff, J Oldgren, M Patel, WS Jones, KW Mahaffey, A Carnicelli, CB Granger. Predictors and outcomes of intracranial hemorrhage in 58,000 patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation: insights from COMBINE-AF. Eur Heart J. 2024;45(Suppl 1):ehae666.606. doi:10.1093/eurheartj/ehae666.606                 | Abstrakt konferencyjny. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie.                                                                                                                                                                                                                                   |
| NCT06953726                                | Comparing the Safety and Efficacy of Apixaban and Rivaroxaban (VALIANT-AF-T)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Badanie nie rozpoczęło jeszcze rekrutacji uczestników.                                                                                                                                                                                                    |
| NCT06862726                                | Apixaban Versus Rivaroxaban in Non Valvular Atrial Fibrillation (APIXA-Xa)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Niewłaściwy temat publikacji - badanie między- i wewnątrzosobniczej zmienności aktywności anty-Xa apiksabanu.                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Badania z przeglądu Srivastava 2025</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ezekowitz 2007                             | Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, Pedersen KE, Lionetti DA, Stangier J, Wallentin L. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). Am J Cardiol. 2007 Nov 1;100(9):1419-26. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.06.034. Epub 2007 Aug 17. PMID: 17950801.                          | Nieodpowiednia interwencja. Nieodpowiednia populacja - pacjenci z chorobą wieńcową oraz dodatkowymi czynnikami obciążającymi. Populacja odmienna od populacji badania ARISTOTLE.                                                                                                                                         |
| Fox 2011                                   | Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, Paolini JF, Hankey GJ, Mahaffey KW, Patel MR, Singer DE, Califf RM. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J. 2011 Oct;32(19):2387-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehr342. Epub 2011 Aug 28. PMID: 21873708.     | Niewłaściwa populacja - pacjenci z niewydolnością nerek.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Hori 2012 (J-ROCKET-AF)                    | Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M; J-ROCKET AF study investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study -. Circ J. 2012;76(9):2104-11. doi: 10.1253/circj.cj-12-0454. Epub 2012 Jun 5. PMID: 22664783.                                              | Nieprawidłowe dawkowanie rywaroksabanu i warfaryny niezgodne z kryteriami europejskimi. Niższe docelowe INR zalecane dla terapii VKA w praktyce klinicznej w Japonii. Różnice w farmakokinetyce rywaroksabanu u populacji azjatyckiej (niższe dawki 15 mg dające porównywalną ekspozycję Cmax/AUC jak 20 mg u Kaukazów). |
| Diepen 2013                                | van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, Becker RC, Breithardt G, Hacke W, Halperin JL, Hankey GJ, Nessel CC, Singer DE, Berkowitz SD, Califf RM, Fox KA, Mahaffey KW. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. Circ Heart Fail. 2013 Jul;6(4):740-7. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000212. Epub 2013 May 30. PMID: 23723250. | Subpopulacja badania głównego ROCKET AF.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Nazwa badania   | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Przyczyny odrzucenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tanahashi 2013  | Tanahashi N, Hori M, Matsumoto M, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M; J-ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation for the secondary prevention of stroke: a subgroup analysis of J-ROCKET AF. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013 Nov;22(8):1317-25. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.12.010. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23352688.                                                                                                                                                                                                                                                            | Nieprawidłowe dawkowanie rywaroksabanu i warfaryny niezgodne z kryteriami europejskimi. Niższe docelowe INR zalecane dla terapii VKA w praktyce klinicznej w Japonii. Różnice w farmakokinetyce rywaroksabanu u populacji azjatyckiej (niższe dawki 15 mg dające porównywalną ekspozycję Cmax/AUC jak 20 mg u Kaukazów). |
| Breithardt 2014 | Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. Eur Heart J. 2014 Dec 14;35(47):3377-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehu305. Epub 2014 Aug 22. PMID: 25148838; PMCID: PMC4265383.                                                                                                                                      | Subpopulacja badania ROCKET AF.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Cappato 2014    | Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH; X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2014 Dec 14;35(47):3346-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu367. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25182247.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Niewłaściwa populacja - pacjenci poddawani kardiowersji.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Halperin 2014   | Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, Breithardt G, Singer DE, Becker RC, Hacke W, Paolini JF, Nessel CC, Mahaffey KW, Califf RM, Fox KA; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Circulation. 2014 Jul 8;130(2):138-46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008. Epub 2014 Jun 3. Erratum in: Circulation. 2018 Dec 18;138(25):e783. doi: 10.1161/CIR.0000000000000637. PMID: 24895454. | Subpopulacja badania ROCKET AF.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Kimura 2018     | Kimura T, Kashimura S, Nishiyama T, Katsumata Y, Inagawa K, Ikegami Y, Nishiyama N, Fukumoto K, Tanimoto Y, Aizawa Y, Tanimoto K, Fukuda K, Takatsuki S. Asymptomatic Cerebral Infarction During Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Comparing Uninterrupted Rivaroxaban and Warfarin (ASCERTAIN). JACC Clin Electrophysiol. 2018 Dec;4(12):1598-1609. doi: 10.1016/j.jacep.2018.08.003. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30573125.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Niewłaściwa populacja, pacjenci poddawani ablacji cewnikowej.                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ahasan 2022     | Ahasan, M.H. et al. 2022. Comparison of Safety and Efficacy Between Dabigatran and Rivaroxaban in Nonvalvular Atrial Fibrillation in Tertiary Level Hospital. University Heart Journal. 18, 1 (Jan. 2022), 10-13. DOI:https://doi.org/10.3329/uhj.v18i1.57874.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Brak wspólnego komparatora (warfaryny) do przeprowadzenia porównania pośredniego.                                                                                                                                                                                                                                        |
| Hankey 2012     | Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, Diener HC, Donnan GA, Halperin JL, Mahaffey KW, Mas JL, Massaro A, Norrving B, Nessel CC, Paolini JF, Roine RO, Singer DE, Wong L, Califf RM, Fox KA, Hacke W; ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. Lancet Neurol. 2012 Apr;11(4):315-22. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70042-X. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22402056.                                                                                                                                                                                     | Subpopulacja badania ROCKET AF. Pacjenci z wcześniejszym udarem lub przemijającym atakiem niedokrwinnym i bez nich.                                                                                                                                                                                                      |
| Diener 2010     | Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Lancet Neurol. 2010 Dec;9(12):1157-1163. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70274-X. Epub 2010 Nov 6. Erratum in: Lancet Neurol. 2011 Jan;10(1):27. PMID: 21059484.                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Subpopulacja badania RE-LY. Podgrupy pacjentów z wcześniejszym udarem i przemijającym napadem niedokrwinnym oraz podgrupa pacjentów bez udaru i przemijającego napadu niedokrwinnego.                                                                                                                                    |

| Nazwa badania  | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Przyczyny odrzucenia                                                                              |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Easton 2012    | Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, Alings M, Goto S, Lewis BS, Rosenqvist M, Hanna M, Mohan P, Alexander JH, Diener HC; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2012 Jun;11(6):503-11. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70092-3. Epub 2012 May 8. Erratum in: <i>Lancet Neurol.</i> 2012 Dec;11(12):1021. PMID: 22572202.                                | Subpopulacja badania ARISTOTLE: pacjenci z udarem mózgu lub TIA oraz bez udaru mózgu.             |
| Huisman 2012   | Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. <i>Thromb Haemost.</i> 2012 May;107(5):838-47. doi: 10.1160/TH11-10-0718. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22318514.                                                                                                                                                                                                                                                                   | Niewłaściwy typ badania - badanie przeglądowe.                                                    |
| Al-Khatib 2013 | Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L, Lopes RD, Gersh B, Garcia D, Ezekowitz J, Alings M, Yang H, Alexander JH, Flaker G, Hanna M, Granger CB. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. <i>Eur Heart J.</i> 2013 Aug;34(31):2464-71. doi: 10.1093/eurheartj/eh135. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23594592.                                                                                                                                                                                                   | Subanaliza badania ARISTOTLE. Wyniki w zależności od typu i czasu trwania migotania przedsionków. |
| Bahit 2013     | Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, Hohnloser SH, Alexander JH, Lewis BS, Aylward PE, Verheugt FW, Keltai M, Diaz R, Hanna M, Granger CB, Wallentin L. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. <i>Int J Cardiol.</i> 2013 Dec 10;170(2):215-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.062. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24192334.                                                                                                                                                                                  | Subanaliza badania ARISTOTLE. Pacjenci z CAD i bez CAD.                                           |
| Flaker 2013    | Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, Zhu J, Mohan P, Garcia D, Bartunek J, Vinereanu D, Husted S, Harjola VP, Rosenqvist M, Alexander JH, Granger CB; ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2014 Mar 25;63(11):1082-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.062. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24211508. | Subanaliza badania ARISTOTLE. Pacjenci po kardiowersji.                                           |
| Garcia 2013    | Garcia DA, Wallentin L, Lopes RD, Thomas L, Alexander JH, Hylek EM, Ansell J, Hanna M, Lanos F, Flaker G, Commerford P, Xavier D, Vinereanu D, Yang H, Granger CB. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. <i>Am Heart J.</i> 2013 Sep;166(3):549-58. doi: 10.1016/j.ahj.2013.05.016. Epub 2013 Jul 25. PMID: 24016506.                                                                                | Analiza na podstawie wyników badania ARISTOTLE.                                                   |
| Mahaffey 2013  | Mahaffey KW, Wojdyla D, Hankey GJ, White HD, Nessel CC, Piccini JP, Patel MR, Berkowitz SD, Becker RC, Halperin JL, Singer DE, Califf RM, Fox KA, Breithardt G, Hacke W. Clinical outcomes with rivaroxaban in patients transitioned from vitamin K antagonist therapy: a subgroup analysis of a randomized trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2013 Jun 18;158(12):861-8. doi: 10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00003. PMID: 23778903.                                                                                                                                           | Subanaliza badania ROCKET AF.                                                                     |
| Alexander 2014 | Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, Alings M, Atar D, Aylward P, Goto S, Hanna M, Huber K, Husted S, Lewis BS, McMurray JJ, Pais P, Pouleur H, Steg PG, Verheugt FW, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. <i>Eur Heart J.</i> 2014 Jan;35(4):224-32. doi: 10.1093/eurheartj/eh1445. Epub 2013 Oct 20. PMID: 24144788.                                                                                                                                   | Subanaliza badania ARISTOTLE.                                                                     |
| Mao 2013       | Mao L, Li C, Li T, Yuan K. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation. <i>Vascular.</i> 2014 Aug;22(4):252-8. doi: 10.1177/1708538113490423. Epub 2013 Jun 18. PMID: 23929423.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Badania dla populacji azjatyckiej.                                                                |
| Avezum 2015    | Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanos F, Gersh BJ, Hanna M, Pais P, Erol C, Diaz R, Bahit MC, Bartunek J, De Caterina R, Goto S, Ruzyllo W, Zhu J, Granger CB, Alexander JH. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. <i>Circulation.</i> 2015 Aug 25;132(8):624-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807. Epub 2015 Jun 23. PMID: 26106009.                                      | Subanaliza badania ARISTOTLE.                                                                     |

| Nazwa badania  | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Przyczyny odrzucenia                                                                                     |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Duares 2016    | Durães AR, de Souza Roriz P, de Almeida Nunes B, Albuquerque FP, de Bulhões FV, de Souza Fernandes AM, Aras R. Dabigatran Versus Warfarin After Bioprosthesis Valve Replacement for the Management of Atrial Fibrillation Postoperatively: DAWA Pilot Study. <i>Drugs R D</i> . 2016 Jun;16(2):149-54. doi: 10.1007/s40268-016-0124-1. PMID: 26892845; PMCID: PMC4875919.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Niewłaściwa populacja - pacjenci z protezą zastawki. Niewłaściwy typ badania - badanie pilotażowe.       |
| Gibson 2016    | Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, lanus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. <i>N Engl J Med</i> . 2016 Dec 22;375(25):2423-2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27959713.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Niewłaściwa populacja: pacjenci po przeszłokrónej interwencji wieńcowej (PCI) z migotaniem przedsionków. |
| Lauw 2017      | Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, Oldgren J, Nakamya J, Wang J, Connolly SJ. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. <i>Heart</i> . 2017 Jul;103(13):1015-1023. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310358. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28213368.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Subanaliza badania RE-LY: efekty leczenia w zależności od wieku.                                         |
| Ezekowitz 2018 | Ezekowitz MD, Pollack CV Jr, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, Sudworth M, Cater NB, Breazna A, Oldgren J, Kirchhof P. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. <i>Eur Heart J</i> . 2018 Aug 21;39(32):2959-2971. doi: 10.1093/eurheartj/ehy148. PMID: 29659797; PMCID: PMC6110194.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Niewłaściwa populacja: pacjenci kwalifikowani do kardiowersji.                                           |
| Kirchhof 2018  | Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, De Bono J, Callans D, Elvan A, Fetsch T, Van Gelder IC, Gentlesk P, Grimaldi M, Hansen J, Hindricks G, Al-Khalidi HR, Massaro T, Mont L, Nielsen JC, Nölker G, Piccini JP, De Potter T, Scherr D, Schotten U, Themistoclakis S, Todd D, Vijgen J, Di Biase L. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. <i>Eur Heart J</i> . 2018 Aug 21;39(32):2942-2955. doi: 10.1093/eurheartj/ehy176. PMID: 29579168; PMCID: PMC6110196.                                                                                                                                                                                                       | Niewłaściwa populacja, pacjenci poddawani ablacji migotania przedsionków.                                |
| Guimaraes 2019 | Guimarães PO, Pokorney SD, Lopes RD, Wojdyla DM, Gersh BJ, Giczewska A, Carnicelli A, Lewis BS, Hanna M, Wallentin L, Vinereanu D, Alexander JH, Granger CB. Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair: Insights from the ARISTOTLE trial. <i>Clin Cardiol</i> . 2019 May;42(5):568-571. doi: 10.1002/clc.23178. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30907005; PMCID: PMC6522998.                                                                                                                                                                                                                                      | Niewłaściwa populacja - pacjenci po wymianie lub naprawie zastawki. Subanaliza badania ARISTOTLE.        |
| Guimaraes 2020 | Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Liporace IL, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Hoffmann-Filho CR, de Lemos Soares Patriota R, Leiria TLL, Lamprea D, Precoma DB, Atik FA, Silveira FS, Farias FR, Barreto DO, Almeida AP, Zilli AC, de Souza Neto JD, Cavalcante MA, Figueira FAMS, Kojima FCS, Damiani L, Santos RHN, Valeis N, Campos VB, Saraiva JFK, Fonseca FH, Pinto IM, Magalhães CC, Ferreira JFM, Alexander JH, Pavanello R, Cavalcanti AB, Berwanger O; RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. <i>N Engl J Med</i> . 2020 Nov 26;383(22):2117-2126. doi: 10.1056/NEJMoa2029603. Epub 2020 Nov 14. PMID: 33196155. | Niewłaściwa populacja - pacjenci z bioprotezą zastawki mitralnej.                                        |
| Conolly 2022   | Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, Haileamlak A, El Sayed A, El Ghamrawy A, Damasceno A, Avezum A, Dans AML, Gitura B, Hu D, Kamanzi ER, Maklady F, Fana G, Gonzalez-Hermosillo JA, Musuku J, Kazmi K, Zühlke L, Gondwe L, Ma C, Paniagua M, Ogah OS, Molefe-Baikai OJ, Lwabi P, Chillo P, Sharma SK, Cabral TTJ, Tarhuni WM, Benz A, van Eikels M, Krol A, Pattath D, Balasubramanian K, Rangarajan S, Ramasundarahettige C, Mayosi B, Yusuf S; INVICTUS Investigators. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. <i>N Engl J Med</i> . 2022 Sep 15;387(11):978-988. doi: 10.1056/NEJMoa2209051. Epub 2022 Aug 28. PMID: 36036525.                                       | Niewłaściwa populacja - pacjenci reumatyczną wadą serca związaną z zastawkami (RVHD).                    |
| Pokorney 2022  | Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, Gallup D, Dignaccio P, Mussina K, Bansal N, Gadegbeku CA, Garcia DA, Garonzik S, Lopes RD, Mahaffey KW, Matsuda K, Middleton JP, Rymer JA, Sands GH, Thadhani R, Thomas KL, Washam JB, Winkelmayer WC, Granger CB; RENAL-AF Investigators. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. <i>Circulation</i> . 2022 Dec 6;146(23):1735-1745. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054990. Epub 2022 Nov 6. PMID: 36335914.                                                                                                                                                                                  | Niewłaściwa populacja - pacjenci z migotaniem przedsionków poddawani hemodializie.                       |

# Badania efektywności praktycznej

Tab. 48. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

| Nazwa badania                             | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Przyczyny odrzucenia                                                                      |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Badania z AWA Poltixa</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                           |
| Schaefer 2023                             | Schaefer JK, Errickson J, Kong X, Ali MA, Chipalkatti N, Haymart B, et al. A Comparison of Bleeding Events Among Patients on Apixaban, Rivaroxaban, and Warfarin for Atrial Fibrillation and/or Venous Thromboembolism. Blood. 2023;142:135                                                                              | Abstrakt konferencyjny.                                                                   |
| <b>Badania z przeglądu Cichewicz 2025</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                           |
| Blin 2020                                 | Blin P, Dureau-Pournin C, Benichou J, et al. Comparative real-life effectiveness and safety of dabigatran or rivaroxaban vs. Vitamin K antagonists: a high-dimensional propensity score matched new users cohort study in the French national healthcare data system SNDS. Am J Cardiovasc Drugs. 2020 Feb;20(1):81-103. | Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.                                                |
| Coleman 2016                              | Coleman CI, Antz M, Ehlken B, et al. Real-Life evidence of stroke prevention in patients with atrial fibrillation – the RELIEF study. Int J Cardiol. 2016 Jan 15;203:882-884.                                                                                                                                            | Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.                                                |
| Coleman 2018                              | Coleman CI, Peacock WF, Antz M. Comparative effectiveness and safety of apixaban and vitamin K antagonist therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated in routine German practice. Heart Lung Circ. 2018 Mar;27(3):390-393.                                                                          | Brak poszukiwanego porównania. Wyniki dla apiksaban vs VKA.                               |
| Crocetti 2021                             | Crocetti E, Cattaneo S, Bergamaschi W, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients: results of a real-world study in a metropolitan area of Northern Italy. J Clin Med. 2021 Sep 30;10(19):4536.                                                   | Brak poszukiwanego porównania. Wyniki dla apiksaban vs warfaryna.                         |
| Forslund 2018                             | Forslund T, Wettermark B, Andersen M, et al. Stroke and bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study [comparative study observational study]. Europace. 2018 Mar 1;20 (3):420-428.                 | Brak poszukiwanego porównania. Wyniki dla apiksaban vs warfaryna.                         |
| Halvorsen 2022                            | Halvorsen S, Johnsen SP, Madsen M, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation: a Scandinavian population-based cohort study. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2022 Aug 17;8(5):577-587.                                                     | Brak poszukiwanego porównania. Wyniki dla apiksaban vs warfaryna.                         |
| Hanon 2021                                | Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. Heart. 2021 Sep;107 (17):1376-1382.                                                                                                           | Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.                                                |
| Hohmann 2022                              | Hohmann C, Lutz M, Vignali S, et al. Clinical outcomes in patients receiving edoxaban or phenprocoumon for prevention of stroke in atrial fibrillation: a German real-world cohort study. Thromb J. 2022 Jul 4;20(1):37.                                                                                                 | Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.                                                |
| Hohnloser 2018                            | Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K oral anticoagulants in comparison to phenprocoumon: data from 61,000 patients with atrial fibrillation. Thromb Haemost. 2018 Mar;118(3):526-538.                                                                                      | Brak poszukiwanego porównania. Wyniki dla apiksaban vs fenprocoumon.                      |
| Korenstra 2016                            | Korenstra J, Wijtvliet EP, Veeger NJ, et al. Effectiveness and safety of dabigatran versus acenocoumarol in 'real-world' patients with atrial fibrillation. Europace. 2016 Sep;18(9):1319-1327.                                                                                                                          | Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.                                                |
| Larsen 2016                               | Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2016 Jun 16;353:i1819.                                                 | Brak poszukiwanego porównania. Wyniki dla apiksaban vs warfaryna.                         |
| Marston 2022                              | Marston XL, Wang R, Yeh YC, et al. Comparison of clinical outcomes of edoxaban versus apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation in Germany: a real-world cohort study. Int J Cardiol. 2022 Jan 1;346:93-99.                                                      | Brak poszukiwanego porównania. Wyniki dla apiksaban vs edoksaban.                         |
| Marston 2022a                             | Marston X, Wang R, Mughal F, et al. POSA322 applying machine learning to identify predictors of major bleeding among patients with atrial fibrillation who initialized oral anticoagulants in the clinical practice research datalink and hospital episode statistics. Value Health. 2022;25(1):S202.                    | Brak poszukiwanego porównania. Wyniki dla apiksaban vs edoksaban. Abstrakt konferencyjny. |



| Nazwa badania                                                                    | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Przyczyny odrzucenia                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Maura 2015                                                                       | Maura G, Blotiere PO, Bouillon K, et al. Comparison of the shortterm risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study [comparative study multicenter study observational study research support, non-U.S. Gov't]. Circulation. 2015 Sep 29;132(13):1252-1260. | Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.                                                                                                         |
| Nielsen 2022                                                                     | Nielsen PB, Sogaard M, Jensen M, et al. Comparative effectiveness and safety of edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. Int J Stroke. 2022;17 (5):536-544.                                                                                                                                                                                                                                | Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.                                                                                                         |
| Ramagopalan 2018                                                                 | Ramagopalan S, Allan V, Saragoni S, et al. Patient characteristics and bleeding events in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with apixaban or vitamin K antagonists: real-world evidence from Italian administrative databases [research support, non-U.S.]. J Comp Eff Res. 2018 Nov;7(11):1063-1071.                                                                                                                        | Brak poszukiwanego porównania. Wyniki dla apiksaban vs warfaryna.                                                                                  |
| Ramagopalan 2019                                                                 | Ramagopalan SV, Sicras-Mainar A, Polanco-Sanchez C, et al. Patient characteristics and stroke and bleeding events in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with apixaban and vitamin K antagonists: a Spanish real-world study. J Comp Eff Res. 2019 Oct;8(14):1201-1212.                                                                                                                                                        | Brak poszukiwanego porównania. Wyniki dla apiksaban vs acenokumarol.                                                                               |
| Rodriguez-Bernal 2018                                                            | Rodriguez-Bernal CL, Peiro S, Hurtado I, et al. Primary nonadherence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: real-world data from a population-based cohort. J Manag Care Spec Pharm. 2018 May;24(5):440-448.                                                                                                                                                                                                          | Brak poszukiwanego porównania. Wyniki dla apiksaban vs acenokumarol.                                                                               |
| Russo 2020                                                                       | Russo V, Attena E, Rago A, et al. Clinical outcome of edoxaban vs. Vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus: results from a multicenter, propensity-matched, real-world cohort study. J Clin Med. 2020 May 27;9(6):1621.                                                                                                                                                                            | Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.                                                                                                         |
| Sjalander 2018                                                                   | Sjalander S, Sjogren V, Renlund H, Norrving B, Sjalander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. Thromb Res. 2018 Jul;167:113-118.                                                                                                                                                                                                                                                            | Brak poszukiwanego porównania. Wyniki dla apiksaban vs warfaryna.                                                                                  |
| Souverein 2020                                                                   | Souverein PC, van den Ham HA, Huerta C, et al. Comparing risk of major bleeding between users of different oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Br J Clin Pharmacol. 2020;87(3):988-1000.                                                                                                                                                                                                                  | Brak wyników dla wnioskowanej interwencji.                                                                                                         |
| Ujeyl 2018                                                                       | Ujeyl M, Koster I, Wille H, et al. Comparative risks of bleeding, ischemic stroke and mortality with direct oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with atrial fibrillation. Eur J Clin Pharmacol. 2018 Oct;74(10):1317-1325.                                                                                                                                                                                                 | Brak poszukiwanego porównania. Wyniki dla apiksaban vs fenprokumon.                                                                                |
| <b>Badania zidentyfikowane przez Agencję na etapie oceny wymagań minimalnych</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                    |
| Bradley 2024                                                                     | Bradley M.C., Simon A.L., Kolonoski J., Graham D.J., Zhang R., i Connolly J.G. „Comparative Bleeding Risks Among NOAC Users for Nonvalvular Atrial Fibrillation Aged < 65 Years in the Sentinel System”. Pharmacoepidemiology and Drug Safety (Netherlands) 33, nr Supplement 2 (2024). 649826561.                                                                                                                                          | Abstrakt konferencyjny.                                                                                                                            |
| Lip 2026                                                                         | Lip GYH, Cheng D, Jiang J, Gao C, Subash R, Vodicka E, Dubey A, Sharma PP, Vettumthara Unnikrishnan A, Mathivanan K, Deitelzweig S. Clinical Impact of Switching From or Persisting With Rivaroxaban or Apixaban After a Bleeding Event: A Real-World Study in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2026 Jan 20;15(2):e044113.                                                                                  | Brak poszukiwanego porównania. Badanie porównuje strategię zmiany terapii po epizodzie krwawienia z kontynuacją dotychczasowego DOAC.              |
| Meinert 2024                                                                     | Meinert F.M., Dimakos J., Cui Y., Filion K.B., Renoux C., i Douros A. „A Population-Based Assessment of the Use of Oral Anticoagulants and the Risk of Major Bleeding Among Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Treated With Antiarrhythmics”. Pharmacoepidemiology and Drug Safety (Netherlands) 33, nr Supplement 2 (2024). 649824749.                                                                                         | Abstrakt konferencyjny.                                                                                                                            |
| Meinert 2025                                                                     | Meinert FM, Dimakos J, Cui Y, Filion KB, Renoux C, i Douros A. „Comparative effectiveness and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation using antiarrhythmic drugs: An international cohort study.” Br J Clin Pharmacol (England), advance online publication, 2025.                                                                                                                                               | Brak poszukiwanego porównania. Porównanie apiksaban + przeciwpłytkowe leki wchodzące w interakcję vs apiksaban bez inhibitorów (leków hamujących). |

| Nazwa badania | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Przyczyny odrzucenia                                                        |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Meinert 2024a | Meinert F.M., Dimakos J., Cui Y., Filion K.B., Renoux C., i Douros A. „Concomitant Use of Direct Oral Anticoagulants and Pharmacokinetically-Interacting Antiarrhythmics and the Risk of Major Bleeding in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Population-Based Cohort Study”. Pharmacoeconomics and Drug Safety (Netherlands) 33, nr Supplement 2 (2024). 649824060. | Abstrakt konferencyjny.                                                     |
| Meinert 2025a | Meinert FM, Dimakos J i in. Concomitant use of direct oral anticoagulants and interacting antiarrhythmic drugs and the risk of stroke and bleeding among patients with non-valvular atrial fibrillation: a multinational cohort study. BMC Med. 2025 Oct 28;23(1):592.                                                                                                            | Brak poszukiwanego porównania. Wyniki dla porównania DOAC vs VKA.           |
| Nemola 2023   | Nemola G., Godino C., Cozzani G., et al. „BASELINE CHARACTERISTICS and 3-YEAR OUTCOME of NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS TREATED with the FOUR DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS”. Giornale Italiano di Cardiologia (Netherlands) 24, nr 10 Supplement 1 (2023): e55. 649256532.                                                                                                | Nie zidentyfikowano pełnego tekstu (prawdopodobnie abstrakt konferencyjny). |
| Wang 2023a    | Wang X., Sin C.F., Teo K.C., et al. „Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in the oldest old atrial fibrillation patients with recent ischaemic stroke”. Hong Kong Medical Journal (Netherlands) 29, nr 5 Supplement 5 (2023): 28. 648996332.                                                                                                                         | Abstrakt konferencyjny.                                                     |

## Opracowania wtórne

**Tab. 49. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.**

| Nazwa badania    | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Przyczyny odrzucenia                                                     |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Acanfora 2019    | Acanfora D, Ciccone MM, Scicchitano P, Ricci G, Acanfora C, Uguccioni M, Casucci G. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and High Thromboembolic Risk. A Systematic Review. Front Pharmacol. 2019 Sep 19;10:1048. doi: 10.3389/fphar.2019.01048. PMID: 31607911; PMCID: PMC6761253.                                                                                                                | Brak poszukiwanego porównania.                                           |
| Acanfora 2021    | Acanfora D, Ciccone MM, Carlomagno V, Scicchitano P, Acanfora C, Bortone AS, Uguccioni M, Casucci G. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients with Diabetes Using a Risk Index. J Clin Med. 2021 Jun 29;10(13):2924                                                                                                                                                              | Brak poszukiwanego porównania                                            |
| Adelkhanova 2024 | Adelkhanova A, Oli PR, Shrestha DB, Shtembari J, Jha V, Shantha G, Bodziok GM, Biswas M, Zaman MO, Patel NK. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in comparison to warfarin in obese patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Health Sci Rep. 2024 Apr 21;7(4):e2044.                                                                                                                                  | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC    |
| Adji 2024        | Adji AS, de Liyis BG. Comparison between non-vitamin K oral antagonist versus warfarin in atrial fibrillation with and without valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. Egypt Heart J. 2024 Aug 9;76(1):102                                                                                                                                                                                                                    | Brak poszukiwanego porównania                                            |
| Agasthi 2020     | Agasthi P, Lee JZ, Pujari SH, Tseng AS, Shipman J, Almader-Douglas D, Ashraf H, Mookadam F, Fortuin FD, Beohar N, Arsanjani R, Mulpuru S. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared to Vitamin K antagonists postpercutaneous coronary interventions in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. J Arrhythm. 2020 Jan 8;36(2):271-279. doi: 10.1002/joa3.12292. PMID: 32256873; PMCID: PMC7132188. | Niewłaściwa populacja. Niewłaściwy temat porównania                      |
| Albert 2014      | Albert NM. Use of novel oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation: systematic review and clinical implications. Heart Lung. 2014 Jan-Feb;43(1):48-59. doi: 10.1016/j.hrtlng.2013.10.014. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24373340.                                                                                                                                                                                                           | Brak szczegółowej metodologii.                                           |
| Almutairi 2017   | Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, Lee JK, Slack MK, Martin JR, Lo-Ciganic WH. Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. Clin Ther. 2017 Jul;39(7):1456-1478.e36. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.358. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28668628.                                                                                    | Niewłaściwa populacja - pacjenci z AF i żylną chorobą zakrzepowozatorową |
| Alshehri 2025    | Alshehri, A.M.; Alfehaid, L.; Alhawass, S.; Alsuwaylihi, A.; Alarifi, A.; Al Yami, M.S. Comparison of Safety and Effectiveness Between Direct Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Dementia Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Clin. Med. 2025, 14, 5758                                                                                                                                       | Brak poszukiwanego porównania                                            |

| Nazwa badania                | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Przyczyny odrzucenia                                                  |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Archontakis-Barakakis 2022 A | Archontakis-Barakakis P, Li W, Kalaitzoglou D, Tzelves L, Manolopoulos A, Giannopoulos S, Giamouzis G, Giannakoulas G, Batsidis A, Palaodimos L, Ntaios G, Lip GYH, Kokkinidis DG. Effectiveness and safety of intracranial events associated with the use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 92 studies. Br J Clin Pharmacol. 2022 Nov;88(11):4663-4675                                             | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC |
| Archontakis-Barakakis 2022 B | Archontakis-Barakakis P, Kokkinidis DG, Nagraj S, Gidwani V, Mavridis T, Ntaios G. Major Hemorrhage Risk Associated with Direct Oral Anticoagulants in Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Rev Cardiovasc Med. 2022 Oct 10;23(10):334                                                                                                                                                                                        | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC |
| Aronow 2020                  | Aronow WS, Shamliyan TA. Comparative Clinical Outcomes of Edoxaban in Adults With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Am J Ther. 2020 May/Jun;27(3):e270-e285. doi: 10.1097/MJT.0000000000000848. PMID: 30277905.                                                                                                                                                                                                                                                    | Brak poszukiwanego porównania.                                        |
| Bajaj 2016                   | Bajaj NS, Kalra R, Patel N, Hashim T, Godara H, Ather S, Arora G, Pasala T, Whitfield TT, McGiffin DC, Ahmed MI, Lloyd SG, Limdi NA, Arora P. Comparison of Approaches for Stroke Prophylaxis in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Network Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. PLoS One. 2016 Oct 5;11(10):e0163608. doi: 10.1371/journal.pone.0163608. PMID: 27706224; PMCID: PMC5051881.                                               | Niejasna metodyka przeglądu. Przeszukana jedna baza.                  |
| Biondi-Zoccai 2013           | Biondi-Zoccai G, Malavasi V, D'Ascenzo F, Abbate A, Agostoni P, Lotrionte M, Castagno D, Van Tassel B, Casali E, Marietta M, Modena MG, Ellenbogen KA, Frati G. Comparative effectiveness of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation: evidence from pair-wise and warfarin-controlled network meta-analyses. HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth. 2013;5(1):40-54. PMID: 23734288; PMCID: PMC3670724.                                             | Brak poszukiwanego porównania.                                        |
| Bonanad 2021                 | Bonanad C, García-Blas S, Torres Llergo J, Fernández-Olmo R, Díez-Villanueva P, Ariza-Solé A, Martínez-Sellés M, Raposeiras S, Ayesta A, Bertomeu-González V, Tarazona Santabalbina F, Facila L, Vivas D, Gabaldón-Pérez A, Bodi V, Nuñez J, Cordero A. Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin in Octogenarians with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021 Nov 12;10(22):5268                              | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC |
| Bruins Slot 2018             | Bruins Slot KM, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 6;3(3):CD008980. doi: 10.1002/14651858.CD008980.pub3. PMID: 29509959; PMCID: PMC6494202.                                                                                                                                                                       | Brak poszukiwanego porównania.                                        |
| Buckley 2022                 | Buckley BJR, Lane DA, Calvert P, Zhang J, Gent D, Mullins CD, Dorian P, Kohsaka S, Hohnloser SH, Lip GYH. Effectiveness and Safety of Apixaban in over 3.9 Million People with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2022 Jun 30;11(13):3788                                                                                                                                                                                    | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC |
| Bul 2023                     | Bul M, Shaikh F, McDonagh J, Ferguson C. Frailty and oral anticoagulant prescription in adults with atrial fibrillation: A systematic review. Aging Med (Milton). 2022 Jun 1;6(2):195-206                                                                                                                                                                                                                                                                         | Niewłaściwy temat przeglądu - zespół kruchości (frailty)              |
| Caldeira 2015                | Caldeira D, Gonçalves N, Ferreira JJ, Pinto FJ, Costa J. Tolerability and Acceptability of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Cardiovasc Drugs. 2015 Aug;15(4):259-65. doi: 10.1007/s40256-015-0132-5. PMID: 26091633.                                                                                                                                                                | Brak poszukiwanego porównania.                                        |
| Caldeira 2015a               | Caldeira D, Costa J, Ferreira JJ, Lip GY, Pinto FJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the cardioversion of patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. Clin Res Cardiol. 2015 Jul;104(7):582-90. doi: 10.1007/s00392-015-0821-8. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25643952.                                                                                                                                                       | Brak poszukiwanego porównania.                                        |
| Caldeira 2019a               | Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues R, Vicente E, Pinto FJ, Ferreira JJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Arch Gerontol Geriatr. 2019 Mar-Apr;81:209-214. doi: 10.1016/j.archger.2018.12.013. Epub 2018 Dec 27. Erratum in: Arch Gerontol Geriatr. 2019 Jul - Aug;83:338. doi: 10.1016/j.archger.2019.04.008. PMID: 30612074. | Brak poszukiwanego porównania.                                        |
| Chatterjee 2013              | Chatterjee, Saurav;Sardar, Partha;Biondi-Zoccai, Giuseppe; New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. Comparative Study,Journal Article,Meta-Analysis,Systematic Review. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.4021. JAMA Neurol 2013 Vol. 70 Issue 12 Pages 1486-90                                   | Brak poszukiwanego porównania.                                        |



| Nazwa badania         | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Przyczyny odrzucenia                                                                 |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Chen 2021             | Chen J, Lyu L, Shen J, Zeng C, Chen C, Wei T. The association of fracture risk in atrial fibrillation patients and long-term anticoagulant therapy category: a systematic review and meta-analysis. PeerJ. 2021 Jan 25;9:e10683                                                                                                                                             | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                |
| Chobanov 2024         | Chobanov JD, Wang Z, Man KKC, Dayib E, Lip GYH, Hingorani AD, Leung WK, Wong ICK, Mongkhon P, Lau WCY. Sex-specific comparative outcomes between oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Open Heart. 2024 Jul 16;11(2):e002792                                                                                     | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                |
| Chua 2020             | Chua SK, Chen LC, Shyu KG, Cheng JJ, Hung HF, Chiu CZ, Lin CM. Antithrombotic Strategies in Patients with Atrial Fibrillation Following Percutaneous Coronary Intervention: A Systemic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med. 2020 Apr 8;9(4):1062. doi: 10.3390/jcm9041062. PMID: 32276535; PMCID: PMC7231136.                      | Brak poszukiwanego porównania.                                                       |
| Chugh 2020            | Chugh, Y., Patel, K., Maraboto Gonzalez, C. A., Li, D., & Gössl, M. (2020). Anticoagulation in Patients with Aortic Stenosis and Atrial Fibrillation. Structural Heart, 4(5), 360-368. https://doi.org/10.1080/24748706.2020.1797257                                                                                                                                        | Artykuł przeglądowy. Brak znamion przeglądu systematycznego. Przeszukana jedna baza. |
| Cope 2015             | Cope S, Clemens A, Hammès F, Noack H, Jansen JP. Critical appraisal of network meta-analyses evaluating the efficacy and safety of new oral anticoagulants in atrial fibrillation stroke prevention trials. Value Health. 2015 Mar;18(2):234-49. doi: 10.1016/j.jval.2014.10.012. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25773559.                                                         | Niejasna metodyka przeglądu. Brak informacji o liczbie badaczy przeszukujących bazę. |
| Coyle 2024            | Coyle M, Lynch A, Higgins M, Costello M, Judge C, O'Donnell M, Reddin C. Risk of Intracranial Hemorrhage Associated With Direct Oral Anticoagulation vs Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Netw Open. 2024 Dec 2;7(12):e2449017                                                                                                              | Niewłaściwa populacja                                                                |
| De Caterina 2017      | De Caterina R, Lip GYH. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight-a systematic literature review. Clin Res Cardiol. 2017 Aug;106(8):565-572. doi: 10.1007/s00392-017-1102-5. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28396988.                                                                                                                   | Artykuł przeglądowy. Brak znamion przeglądu systematycznego. Przeszukana jedna baza. |
| De Haro 2016          | De Haro J, Bleda S, Varela C, Cañibano C, Acin F. Meta-analysis and adjusted indirect comparison of direct oral anticoagulants in prevention of acute limb ischemia in patients with atrial fibrillation. Curr Med Res Opin. 2016 Jun;32(6):1167-73. doi: 10.1185/03007995.2016.1163256. Epub 2016 Apr 7. PMID: 26949899.                                                   | Niewłaściwy czynnik ryzyka - zapobieganie ostremu niedokrwieniu kończyn.             |
| De Schryver 2012      | De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;2012(9):CD001342. doi: 10.1002/14651858.CD001342.pub3. PMID: 22972051; PMCID: PMC7055052.                                 | Niewłaściwa populacja                                                                |
| Deitelzweig 2017 RWE  | Deitelzweig S, Farmer C, Luo X, Li X, Vo L, Mardekian J, Fahrback K, Ashaye A. Comparison of major bleeding risk in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving direct oral anticoagulants in the real-world setting: a network meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2018 Mar;34(3):487-498. doi: 10.1080/03007995.2017.1411793. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29188721. | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                |
| Deitelzweig 2017a RWE | Deitelzweig S, Farmer C, Luo X, Vo L, Li X, Hamilton M, Horblyuk R, Ashaye A. Risk of major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a systematic review of real-world observational studies. Curr Med Res Opin. 2017 Sep;33(9):1583-1594. doi: 10.1080/03007995.2017.1347090. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28644048.         | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                |
| Deitelzweig 2021      | Deitelzweig S, Di Fusco M, Kang A, Savone M, Mokgokong R, Keshishian A, Gutierrez C, Cappelleri JC. Real-world persistence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. Curr Med Res Opin. 2021 Jun;37(6):891-902                                                                                     | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                |
| Deitelzweig 2022      | Deitelzweig S, Bergrath E, di Fusco M, Kang A, Savone M, Cappelleri JC, Russ C, Betts M, Cichewicz A, Schaible K, Tarpey J, Fahrback K. Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. Future Cardiol. 2022 May;18(5):393-405                                                        | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                |
| Dentali 2012          | Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. Circulation. 2012 Nov 13;126(20):2381-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115410. Epub 2012 Oct 15. PMID: 23071159.                                                        | Brak poszukiwanego porównania.                                                       |

| Nazwa badania    | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Przyczyny odrzucenia                                                                        |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doni 2024        | Doni K, Bühn S, Weise A, Mann NK, Hess S, Sönnichsen A, Salem S, Pieper D, Thürmann P, Mathes T. Safety outcomes of direct oral anticoagulants in older adults with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of (subgroup analyses from) randomized controlled trials. <i>Geroscience</i> . 2024 Feb;46(1):923-944                                                                                                | Brak poszukiwanego porównania                                                               |
| Douros 2019      | Douros A, Durand M, Doyle CM, Yoon S, Reynier P, Filion KB. Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. <i>Drug Saf</i> . 2019 Oct;42(10):1135-1148. doi: 10.1007/s40264-019-00842-1. PMID: 31175610.                                                                                                  | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                       |
| Escobar 2019 RWE | Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in Real-life Patients With Atrial Fibrillation. A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Rev Esp Cardiol (Engl Ed)</i> . 2019 Apr;72(4):305-316. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2018.03.009. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29606361.                                                                         | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                       |
| Eyileten 2020    | Eyileten C, Postula M, Jakubik D, Toma A, Mirowska-Guzel D, Patti G, Renda G, Siller-Matula JM. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants (NOAC) Versus Vitamin K Antagonists (VKA) for Atrial Fibrillation with Elective or Urgent Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis with a Particular Focus on Combination Type. <i>J Clin Med</i> . 2020 Apr 14;9(4):1120. doi: 10.3390/jcm9041120. PMID: 32295160; PMCID: PMC7230168. | Niewłaściwa populacja - pacjenci z AF z planową lub pilną przezskórną interwencją wieńcową. |
| Fernandez 2015   | Fernandez MM, Wang J, Ye X, Kwong WJ, Sherif B, Hogue S, Sherrill B. Systematic review and network meta-analysis of the relative efficacy and safety of edoxaban versus other nonvitamin K antagonist oral anticoagulants among patients with nonvalvular atrial fibrillation and CHADS2 score $\geq 2$ . <i>SAGE Open Med</i> . 2015 Nov 23;3:2050312115613350. doi: 10.1177/2050312115613350. PMID: 27092254; PMCID: PMC4822531.  | Brak poszukiwanego porównania.                                                              |
| Fong 2023        | Fong KY, Chan YH, Wang Y, Yeo C, Rosario BH, Lip GYH, Tan VH. Dementia Risk of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin for Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>JACC Asia</i> . 2023 Sep 5;3(5):776-786                                                                                                                                                                                                  | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                       |
| Gao 2022 A       | Gao X, Huang D, Hu Y, Chen Y, Zhang H, Liu F, Luo J. Direct Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: A Meta-Analysis. <i>Front Cardiovasc Med</i> . 2022 May 9;9:833329                                                                                                                                                                                                    | Niewłaściwa populacja - pacjenci z AF narażeni na ryzyko upadków                            |
| Gao 2022 B       | Gao, Xinxing & Cai, Xingming & Yang, Yunyao & Zhou, Yue & Zhu, Wengen. (2021). Diagnostic Accuracy of the HAS-BLED Bleeding Score in VKA- or DOAC-Treated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Frontiers in Cardiovascular Medicine</i> . 8. 757087                                                                                                                                         | Niewłaściwy temat - porównanie narzędzi diagnostycznych                                     |
| Garg 2016        | Garg J, Chaudhary R, Krishnamoorthy P, Shah N, Bozorgnia B, Natale A. Safety And Efficacy Of Uninterrupted Periprocedural Apixaban In Patients Undergoing Atrial Fibrillation Catheter Ablation: A Metaanalysis Of 1,057 Patients. <i>J Atr Fibrillation</i> . 2016 Apr 30;8(6):1368. doi: 10.4022/jafib.1368. PMID: 27909496; PMCID: PMC5089471.                                                                                   | Niewłaściwa populacja - pacjenci poddani ablacji cewnikowej migotania przedsionków.         |
| Gomez-Outes 2013 | Antonio Gómez-Outes, Ana Isabel Terleira-Fernández, Gonzalo Calvo-Rojas, M. Luisa Suárez-Gea, Emilio Vargas-Castrillón. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. <a href="https://doi.org/10.1155/2013/640723">https://doi.org/10.1155/2013/640723</a>                                                            | Brak poszukiwanego porównania.                                                              |
| Grymonprez 2020  | Grymonprez M, Steurbaut S, De Sutter A, Lahousse L. Impact of a single non-sex-related stroke risk factor on atrial fibrillation and oral anticoagulant outcomes: a systematic review and meta-analysis. <i>Open Heart</i> . 2020 Dec;7(2):e001465. doi: 10.1136/openhrt-2020-001465. Erratum in: <i>Open Heart</i> . 2021 Oct;8(2):1. doi: 10.1136/openhrt-2020-001465corr1. PMID: 33361315; PMCID: PMC7759963.                    | Niejasna metodyka przeglądu; przeszukana jedna baza przez jednego badacza.                  |
| Grymonprez 2020a | Grymonprez M, Steurbaut S, De Backer TL, Petrovic M, Lahousse L. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Pharmacol</i> . 2020 Sep 9;11:583311. doi: 10.3389/fphar.2020.583311. PMID: 33013422; PMCID: PMC7509201.                                                                                                               | Niejasna metodyka przeglądu; przeszukana jedna baza przez jednego badacza.                  |
| Harenberg 2012   | Harenberg J, Marx S, Diener HC, Lip GY, Marder VJ, Wehling M, Weiss C. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. <i>Int Angiol</i> . 2012 Aug;31(4):330-9. PMID: 22801398.                                                                                                                                                        | Brak znamion przeglądu systematycznego. Abstrakt konferencyjny.                             |
| Harskamp 2022    | Harskamp RE, Lucassen WAM, Lopes RD, Himmelreich JCL, Parati G, Weert HCPMV. Risk of stroke and bleeding in relation to hypertension in anticoagulated patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Acta Cardiol</i> . 2022 May;77(3):191-195                                                                                                                                             | Brak poszukiwanego porównania.                                                              |

| Nazwa badania | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Przyczyny odrzucenia                                                                                                                                   |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Holster 2013  | Holster, I. Lisanne et al. "New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis." <i>Gastroenterology</i> (New York, N.Y. 1943) 145.1 (2013): 105-112.e15. Print.                                                                                                                                                                               | Niewłaściwy temat przeglądu dotyczący zwiększenia ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego w przypadku przyjmowania doustnych leków przeciwzakrzepowych. |
| Hutto 2022    | Hutto D, Siontis GCM, Noseworthy PA, Siontis KC. On-treatment follow-up in real-world studies of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: Association with treatment effects. <i>Int J Cardiol Heart Vasc.</i> 2022 Apr 4;40:101024                                                                                                                                                          | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                                                                  |
| Kefale 2023   | Kefale AT, Bezabhe WM, Peterson GM. Clinical outcomes of oral anticoagulant discontinuation in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. <i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2023 Jul-Dec;16(7):677-684                                                                                                                                                                                | Brak pełnego tekstu. Porównanie kontynuacji leczenia vs dyskontynuacja.                                                                                |
| Khanra 2021   | Khanra D, Mukherjee A, Deshpande S, Khan H, Kathuria S, Kella D, Padmanabhan D. A Network Meta-Analysis Comparing Osteoporotic Fracture among Different Direct Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists in Patients with Atrial Fibrillation. <i>J Bone Metab.</i> 2021 May;28(2):139-150                                                                                                         | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                                                                  |
| Knepper 2013  | A systematic update on the state of novel anticoagulants and a primer on reversal and bridging Knepper, Jordan et al. <i>Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders</i> , Volume 1, Issue 4, 418 - 426                                                                                                                                                                                | Brak szczegółowej metodologii przeglądu.                                                                                                               |
| Lane 2013     | Lane DA, Raichand S, Moore D, Connock M, Fry-Smith A, Fitzmaurice DA. Combined anticoagulation and antiplatelet therapy for high-risk patients with atrial fibrillation: a systematic review. <i>Health Technol Assess</i> 2013;17(30).                                                                                                                                                                | Niewłaściwa interwencja.                                                                                                                               |
| Latif 2024    | Latif F, Nasir MM, Meer KK, Farhan SH, Cheema HA, Khan AB, Umer M, Rehman WU, Ahmad A, Khan MA, Almas T, Mactaggart S, Nashwan AJ, Ahmed R, Dani SS. The effect of oral anticoagulants on the incidence of dementia in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.</i> 2024 May 7;21:200282                                       | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                                                                  |
| Lee 2021      | Lee ZX, Ang E, Lim XT, Arain SJ. Association of Risk of Dementia With Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin Use in Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 2021 Jan 1;77(1):22-31                                                                                                                                   | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                                                                  |
| Li 2021       | Li WJ, Archontakis-Barakakis P, Palaiodimos L, Kalaitzoglou D, Tzelvels L, Manolopoulos A, Wang YC, Giannopoulos S, Faillace R, Kokkinidis DG. Dabigatran, rivaroxaban, and apixaban are superior to warfarin in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation: An updated meta-analysis. <i>World J Cardiol.</i> 2021 Apr 26;13(4):82-94                                                       | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                                                                  |
| Lindley 2021  | Lindley RI. Balancing the benefits and harms of oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation. <i>Aust Prescr.</i> 2021 Apr;44(2):49-52                                                                                                                                                                                                                                                     | Artykuł przeglądowy                                                                                                                                    |
| Lip 2015      | Lip GY, Mitchell SA, Liu X, Liu LZ, Phatak H, Kachroo S, Batson S. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. <i>Int J Cardiol.</i> 2016 Feb 1;204:88-94. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.084. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26655548. | Brak znamion przeglądu systematycznego. Badanie porównawcze.                                                                                           |
| Liu 2020      | Liu X, Xu ZX, Yu P, Yuan P, Zhu WG. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Secondary Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients: An Updated Analysis by Adding Observational Studies. <i>Cardiovasc Drugs Ther.</i> 2020 Aug;34(4):569-578. doi: 10.1007/s10557-020-06961-7. PMID: 32297024.                                                                                           | Brak poszukiwanego porównania.                                                                                                                         |
| Liu 2021 A    | Liu Z, Ma L, Zhang H, Mu G, Xie Q, Zhou S, Wang Z, Wang Z, Hu K, Gong Y, Jiang J, Xiang Q, Cui Y. Comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on bleeding and thrombosis. <i>J Clin Pharm Ther.</i> 2021 Dec;46(6):1729-1742                                                                                                                                                            | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                                                                  |
| Liu 2021 B    | Liu F, Yang Y, Cheng W, Ma J, Zhu W. Reappraisal of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2021 Oct 15;8:757188                                                                                                                                                                             | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                                                                  |
| Liu 2022 A    | Liu X, Feng S, Chen Z, Zhou Y, Yin K, Xue Z, Zhu W. Is the Risk of Diabetes Lower in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Direct Oral Anticoagulant Compared to Warfarin? <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2022 May 19;9:874795                                                                                                                                                                  | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                                                                  |
| Liu 2022 B    | Liu F, Zhang Y, Luo J, Zhou Y. Intraocular Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With NOACs VS. Warfarin: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2022 Jun 1;9:813419                                                                                                                                                                                      | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                                                                  |

| Nazwa badania   | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Przyczyny odrzucenia                                                                                  |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Liu 2023        | Liu Y, Xie X, Bi S, Zhang Q, Song Q, Sun Y, Yu T. Risk of osteoporosis in patients treated with direct oral anticoagulants vs. warfarin: an analysis of observational studies. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2023 Sep 29;14:1212570                                                                                                                                                                                  | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                 |
| Lowenstern 2018 | Lowenstern A, Al-Khatib SM, Sharan L, Chatterjee R, Allen LaPointe NM, Shah B, Borre ED, Raitz G, Goode A, Yapa R, Davis JK, Lallinger K, Schmidt R, Kosinski AS, Sanders GD. Interventions for Preventing Thromboembolic Events in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review. <i>Ann Intern Med</i> . 2018 Dec 4;169(11):774-787. doi: 10.7326/M18-1523. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30383133; PMCID: PMC6825839. | Brak poszukiwanego porównania.                                                                        |
| Luo 2022        | Luo S, Derbas LA, Wen Y, Arif S, Tracy M, Wasserlauf J, Huang HD, Reiser J, Williams KA, Volgman AS. Oral anticoagulants and relative risk of acute kidney injury in patients with atrial fibrillation: A systematic review and network meta-analysis. <i>Am Heart J Plus</i> . 2022 Apr 19;15:100132                                                                                                                       | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                 |
| Maan 2014       | Senoo K, Lane D, Lip GY. Stroke and bleeding risk in atrial fibrillation. <i>Korean Circ J</i> . 2014 Sep;44(5):281-90. doi: 10.4070/kcj.2014.44.5.281. PMID: 25278980; PMCID: PMC4180604.                                                                                                                                                                                                                                  | Brak szczegółowej metodologii. Przeszukana jedna baza.                                                |
| Mak 2012        | Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. <i>BMJ Open</i> . 2012 Oct 6;2(5):e001592. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001592. PMID: 23043126; PMCID: PMC3488718.                                                                                                                                                                                        | Brak znamion przeglądu systematycznego. Badanie porównawcze. Metaanaliza dużych badań z randomizacją. |
| Menichelli 2021 | Menichelli D, Del Sole F, Di Rocco A, Farcomeni A, Vestri A, Violi F, Pignatelli P, Lip GYH, Pastori D. Real-world safety and efficacy of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 605 771 patients. <i>Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother</i> . 2021 Apr 9;7(F11):f11-f19                                                                                              | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                 |
| Mitchell 2019   | Mitchell A, Watson MC, Welsh T, McGrogan A. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists for People Aged 75 Years and over with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analyses of Observational Studies. <i>J Clin Med</i> . 2019 Apr 24;8(4):554. doi: 10.3390/jcm8040554. PMID: 31022899; PMCID: PMC6518135.                                                           | Przegląd niewłaściwego typu badań (obserwacyjnych, nie RCT).                                          |
| Mo 2025         | Mo GL, Wen J, Ye YY, Lu YQ, Gan TM, Yang YJ, Li JY. Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants versus Warfarin in the Resolution of Atrial Fibrillation with Left Atrial/Left Atrial Appendage Thrombus: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Rev Cardiovasc Med</i> . 2025 Jan 20;26(1):26055                                                                                                                     | Pacjenci z zakrzepicą lewego przedsionka/lewej komory                                                 |
| Mojahedi 2025 A | Mojahedi A, Singh A, Sadeghian A, Chen O. Comparative risk of osteoporotic fractures with direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in atrial fibrillation patients: a systematic review. <i>Int J Burns Trauma</i> . 2025 Jun 15;15(3):83-91                                                                                                                                                                 | Brak poszukiwanego porównania                                                                         |
| Mojahedi 2025 B | Mojahedi A, Singh A, Chen O. A review of the use of oral anticoagulants in individuals with atrial fibrillation who had experienced intracranial hemorrhage in the past. <i>Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol</i> . 2025 Feb 15;17(1):1-18                                                                                                                                                                               | Pacjenci, którzy doświadczyli krwotoku śródczaszkowego                                                |
| Mongkhon 2021   | Pajaree Mongkhon, Laura Fanning, Kirstie H T W Wong, Kenneth K C Man, Ian C K Wong, Wallis C Y Lau, Non-vitamin K oral anticoagulants and risk of fractures: a systematic review and meta-analysis, <i>EP Europace</i> , Volume 23, Issue 1, January 2021, Pages 39-48                                                                                                                                                      | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                 |
| Musat 2025      | Musat, Dan L, et al. "Optimal anticoagulation strategy for atrial fibrillation ablation: are all direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists the same? - a meta-analysis of embolic and bleeding complications in more than 31,500 patients" <i>Romanian Journal of Cardiology</i> , vol. 35, no. 2, Romanian Society of Cardiology, 2025, pp. 104-122                                                             | Populacja dotycząca powikłań okołoablacyjnych                                                         |
| Ning 2024       | Ning W, Wang S, Tang H, Wu S, Huang X, Liu B, Mao Y. Effect of different oral anticoagulants on cognitive function in patients with atrial fibrillation: A Bayesian network meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2024 Apr 26;103(17):e37750                                                                                                                                                                         | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                 |
| Nopp 2022       | Nopp S, Kraemmer D, Ay C. Factor XI Inhibitors for Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism: A Review on the Rationale and Update on Current Evidence. <i>Front Cardiovasc Med</i> . 2022 May 12;9:903029                                                                                                                                                                                                         | Artykuł przeglądowy                                                                                   |
| Ntaios 2017     | Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Int J Stroke</i> . 2017 Aug;12(6):589-596. doi: 10.1177/1747493017700663. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28730948.             | Brak poszukiwanego porównania.                                                                        |

| Nazwa badania     | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Przyczyny odrzucenia                                                                                       |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ntaios 2017 RWE   | Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Stroke</i> . 2017 Sep;48(9):2494-2503. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017549. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28716982.                       | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                      |
| O'Dell 2012       | O'Dell KM, Igawa D, Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a review of clinical trials. <i>Clin Ther</i> . 2012 Apr;34(4):894-901. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.01.019. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22417716.                                                                                                                                                                              | Niejasna metodyka przeglądu. Przeszukana jedna baza i rejestr ClinicalTrials.                              |
| Oh 2021           | Oh HJ, Ryu KH, Park BJ, Yoon BH. The risk of gastrointestinal hemorrhage with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A network meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2021 Mar 19;100(11):e25216                                                                                                                                                                                             | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                      |
| Onundarson 2016   | Onundarson PT, Arnar DO, Lund SH, Gudmundsdottir BR, Francis CW, Indridason OS. Fiix-prothrombin time monitoring improves warfarin anticoagulation outcome in atrial fibrillation: a systematic review of randomized trials comparing Fiix-warfarin or direct oral anticoagulants to standard PT-warfarin. <i>Int J Lab Hematol</i> . 2016 May;38 Suppl 1:78-90. doi: 10.1111/ijlh.12537. PMID: 27426862. | Brak poszukiwanego porównania.                                                                             |
| Owens 2016        | Owens RE, Kabra R, Oliphant CS. Direct oral anticoagulant use in nonvalvular atrial fibrillation with valvular heart disease: a systematic review. <i>Clin Cardiol</i> . 2017 Jun;40(6):407-412. doi: 10.1002/clc.22659. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28004413; PMCID: PMC6490374.                                                                                                                             | Niejasna metodyka przeglądu. Brak informacji o liczbie badaczy zaangażowanych w przeszukiwanie literatury. |
| Ozaki 2020 RWE    | Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, Jackevicius CA. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes</i> . 2020 Mar;13(3):e005969. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32148102.                                                   | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                      |
| Palaiodimou 2022  | Palaiodimou, L.; Stefanou, M.-I.; Katsanos, A.H.; Paciaroni, M.; Sacco, S.; De Marchis, G.M.; Shoamanesh, A.; Malhotra, K.; de Sousa, D.A.; Lambadiari, V.; et al. Early Anticoagulation in Patients with Acute Ischemic Stroke Due to Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J. Clin. Med</i> . 2022, 11, 4981                                                                   | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                      |
| Pan 2017          | Pan KL, Singer DE, Ovbiagele B, Wu YL, Ahmed MA, Lee M. Effects of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Am Heart Assoc</i> . 2017 Jul 18;6(7):e005835. doi: 10.1161/JAHA.117.005835. PMID: 28720644; PMCID: PMC5586302.                                              | Brak poszukiwanego porównania.                                                                             |
| Patel 2024        | Patel P, Patel SH, Siddegowda A, Potini BR, Miriyala V, Patel D, Singh N. Effectiveness of Novel Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Cureus</i> . 2024 May 30;16(5):e61374                                                                                                                                                | Brak poszukiwanego porównania                                                                              |
| Pirlog 2019       | Pirlog AM, Pirlog CD, Maghiar MA. DOACs vs Vitamin K Antagonists: a Comparison of Phase III Clinical Trials and a Prescriber Support Tool. <i>Open Access Maced J Med Sci</i> . 2019 Apr 14;7(7):1226-1232. doi: 10.3889/oamjms.2019.289. PMID: 31049112; PMCID: PMC6490485.                                                                                                                              | Brak poszukiwanego porównania.                                                                             |
| Proietti 2018 RWE | Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GYH. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Stroke</i> . 2018 Jan;49(1):98-106. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018395. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29167388.                                                                                                                     | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                      |
| Qureshi 2024      | Qureshi Z, Altaf F, Jamil A, Siddique R, Shah S. Breaking boundaries: exploring recent advances in anticoagulation and thrombosis management: a comprehensive review. <i>Ann Med Surg (Lond)</i> . 2024 Sep 30;86(11):6585-6597                                                                                                                                                                           | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                      |
| Rosanio 2014      | Rosanio S, Keyhani AM, D'Agostino DC, DeLaughter CM, Vitarelli A. Pharmacology, benefits, unaddressed questions, and pragmatic issues of the newer oral anticoagulants for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation and proposal of a management algorithm. <i>Int J Cardiol</i> . 2014 Jul 1;174(3):471-83. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.179. Epub 2014 Apr 26. PMID: 24814537.           | Brak szczegółowej metodologii.                                                                             |
| Rösche 2025       | Rösche, J., Wittstock, M. & Shah, Y. Levetiracetam and direct oral anticoagulants—a systematic review. <i>Clin Epileptol</i> 38, 68-71 (2025). <a href="https://doi.org/10.1007/s10309-024-00708-2">https://doi.org/10.1007/s10309-024-00708-2</a>                                                                                                                                                        | Brak szczegółowej metodologii oraz niewłaściwy temat porównania.                                           |



| Nazwa badania     | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Przyczyny odrzucenia                                                                                       |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sadlon 2016       | Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. <i>Swiss Med Wkly.</i> 2016 Sep 28;146:w14356. doi: 10.4414/sm.w.2016.14356. PMID: 27683276.                                                                                                                                                             | Brak poszukiwanego porównania.                                                                             |
| Samuelson 2017    | Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, Crowther M, Garcia DA. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. <i>Chest.</i> 2017 Jan;151(1):127-138. doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1462. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27637548; PMCID: PMC5310120.                                                                                                             | Niewłaściwy temat - ocena laboratoryjna działania przeciwzakrzepowego doustnych leków przeciwzakrzepowych. |
| Sharma 2015       | Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Circulation.</i> 2015 Jul 21;132(3):194-204. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013267. Epub 2015 May 20. PMID: 25995317; PMCID: PMC4765082. | Brak poszukiwanego porównania.                                                                             |
| Silverio 2021     | Silverio A, Di Maio M, Prota C, De Angelis E, Radano I, Citro R, Carrizzo A, Ciccarelli M, Vecchione C, Capodanno D, Galasso G. Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis of 22 studies and 440 281 patients. <i>Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.</i> 2021 Apr 9;7(F11):f20-f29             | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                      |
| Tahir 2013        | Tahir F, Riaz H, Riaz T, Badshah MB, Riaz IB, Hamza A, Mohiuddin H. The new oral anti-coagulants and the phase 3 clinical trials - a systematic review of the literature. <i>Thromb J.</i> 2013 Sep 3;11(1):18. doi: 10.1186/1477-9560-11-18. PMID: 24007323; PMCID: PMC3766654.                                                                                                                            | Brak poszukiwanego porównania.                                                                             |
| Tereshchenko 2016 | Tereshchenko LG, Henrikson CA, Cigarroa J, Steinberg JS. Comparative Effectiveness of Interventions for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2016 May 20;5(5):e003206. doi: 10.1161/JAHA.116.003206. PMID: 27207998; PMCID: PMC4889191.                                                                                                              | Niewłaściwa metodologia search - przeszukiwana jedna baza.                                                 |
| Troisi 2024       | Troisi F, Guida P, Vitulano N, Quadrini F, Di Monaco A, Patti G, Grimaldi M. Atrial Thrombosis Prevalence Before Cardioversion or Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists. <i>Am J Cardiol.</i> 2024 May 1;218:77-85                                                                            | Brak poszukiwanego porównania                                                                              |
| Tsai 2022         | Tsai SHL, Hu CW, Shao SC, Tischler EH, Obisesan OH, Vervoort D, Chen WC, Hu JR, Kuo LT. Comparative Risks of Fracture Among Direct Oral Anticoagulants and Warfarin: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2022 May 23;9:896952                                                                                                                                       | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                      |
| Wang 2020         | Wang N, Shen NN, Wu Y, Zhang C, Pan MM, Qian Y, Gu ZC. Comparison of effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin-k antagonists in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review and cost-effectiveness analysis protocol. <i>Ann Transl Med.</i> 2020 Mar;8(6):391. doi: 10.21037/atm.2020.02.109. PMID: 32355835; PMCID: PMC7186719.                            | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                      |
| Wang 2023         | Wang X, Wang T, Chen X, Tian W, Ma D, Zhang J, Li Q, Chen Z, Ju J, Xu H, Chen K. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Older Adult Patients With Atrial Fibrillation: Pairwise and Network Meta-Analyses. <i>J Am Med Dir Assoc.</i> 2023 Aug;24(8):1233-1239.e26                                                                                                                                   | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                      |
| Waranugraha 2021  | Waranugraha Y, Rizal A, Syaban MFR, Faratisha IFD, Erwan NE, Yunita KC. Direct comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of real-world evidences. <i>Egypt Heart J.</i> 2021 Aug 11;73(1):70                                                                               | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                      |
| Wu 2021           | Wu X, Hu L, Liu J, Gu Q. Association of Direct Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists With Fractures in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2021 Jul 22;8:713187                                                                                                                                                                       | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                      |
| Xue 2020 RWE      | Xue Z, Zhou Y, Wu C, Lin J, Liu X, Zhu W. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation: evidences from the real-world data. <i>Heart Fail Rev.</i> 2020 Nov;25(6):957-964. doi: 10.1007/s10741-019-09878-y. PMID: 31655947.                                                                                                                                      | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                      |
| Yang 2023         | Yang N, Zhao Y, Bai Z, Chen H, Ning H, Zou M, Cheng G. The association of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants vs. warfarin and the risk of fractures for patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. <i>Acta Cardiol.</i> 2023 May;78(3):298-310                                                                                                                     | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC                                      |

| Nazwa badania                                                                    | Publikacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Przyczyny odrzucenia                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Yerrakula 2022                                                                   | Goutham Yerrakula, Samuel Gideon George, PR Anand Vijaya Kumar, Krishna Kumar D, Senthil Venkatachalam. Ensuring safety of Novel Oral Anticoagulants Predictable Dose Response Relationship. Research Journal of Pharmacy and Technology 2022; 15(10):4812-8                                                                                                          | Artykuł przeglądowy                                                               |
| Zahoor 2024                                                                      | Zahoor MM, Mazhar S, Azhar A, Mand Khan F, Anees U, Vohra RR, Ejaz U, Jawad S. Factor Xa inhibitors versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Med Surg (Lond). 2024 Jan 3;86(2):986-993                                                     | Brak poszukiwanego porównania.                                                    |
| Zeng 2022                                                                        | Zeng S, Zheng Y, Jiang J, Ma J, Zhu W, Cai X. Effectiveness and Safety of DOACs vs. Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2022 Jun 24;9:907197                                                                                                                                      | Niewłaściwa populacja - pacjenci z AF i zespołem kruchości (frailty)              |
| Zhang 2019 RWE                                                                   | Zhang J, Tang J, Cui X, Wang B, Bu M, Bai Y, Wang K, Guo J, Shen D, Zhang J. Indirect comparison of novel Oral anticoagulants among Asians with non-Valvular atrial fibrillation in the real world setting: a network meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2019 Jul 31;19(1):182. doi: 10.1186/s12872-019-1165-5. PMID: 31366374; PMCID: PMC6670242.                 | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC             |
| Zhang 2024 A                                                                     | Zhang H, Liu F, Lu X. Efficacy and safety of different oral anticoagulants for stroke prevention in older patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2024 Oct 18;103(42):e39937                                                                                                                                                | Brak poszukiwanego porównania.                                                    |
| Zhang 2024 B                                                                     | Zhang C, Zhang J, Zhao X, Jiang D, Liu X, Liang Y. Association of direct oral anticoagulants and warfarin with incidence of dementia in atrial fibrillation patients: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol Heart Vasc. 2024 Sep 4;54:101401                                                                                                           | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC (kohortowe) |
| 20Zhu 2021                                                                       | Zhu W, Ye Z, Chen S, Wu D, He J, Dong Y, Lip GYH, Liu C. Comparative Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients. Stroke. 2021 Apr;52(4):1225-1233                                                                                                                                                       | Niewłaściwa metodologia searchu - włączane także inne badania niż RTC             |
| <b>Badania zidentyfikowane przez Agencję na etapie oceny wymagań minimalnych</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                   |
| Srivastava 2025                                                                  | Srivastava M, Gulia A, Patel KK, Upadhyay AD, Vibha D, i Kumar P. „Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: A network metaanalysis of randomized trials.” Indian Heart J (India), advance online publication, 2025. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ihj.2025.12.002">https://doi.org/10.1016/j.ihj.2025.12.002</a> . | Brak poszukiwanego porównania.                                                    |

## Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 50. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

| NCT         | Nazwa badania | Interwencja | Komparator                          | Wyniki na stronie rejestru | Zidentyfikowane publikacje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Status badania |
|-------------|---------------|-------------|-------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| NCT04642430 | COBRR-AF      | Apiksaban   | Rywaroksaban                        | Nie                        | Brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Rekrutuje      |
| NCT03847181 | SIERRA UK     | Apiksaban   | Rywaroksaban, warfaryna             | Nie                        | Brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Zakończone     |
| NCT01885598 | -             | Apiksaban   | -                                   | Nie                        | Brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Zakończone     |
| NCT05256797 | DUP-COBRR-AF  | Apiksaban   | Rywaroksaban                        | Tak                        | Brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Zakończone     |
| NCT02153424 | -             | Apiksaban   | -                                   | Nie                        | Brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Wycofane       |
| NCT02769078 | -             | Apiksaban   | Rywaroksaban, warfaryna, dabigatran | Nie                        | Brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Zakończone     |
| NCT02666157 | DARING-AF     | Apiksaban   | Rywaroksaban, dabigatran            | Nie                        | Brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Nieznany       |
| NCT00412984 | ARISTOTLE     | Apiksaban   | Warfaryna                           | Tak                        | Pol 2022, Pol 2021, Hijazi 2020, Hijazi 2020 B, Wallentin 2020, Røsjø 2020, Zeitouni 2020, Stanifer 2020, Garcia 2020, Dalgaard 2019, Goldstein 2019, Guimarães 2019, Washam 2019, Hohnloser 2019, Alexander 2019, Sandhu 2018, Christersson 2018, Horowitz 2018, Sharma 2018, Kopin 2018, Pol 2018, Goto 2018, Vinereanu 2018, Rao 2018, Vinereanu 2023, Hijazi 2023, Vinereanu 2017, Hijazi 2018, Hijazi 2017, Lopes 2017, Cowper 2017, Hu 2017, Bahit 2017, Oldgren 2016, Alexander 2016, Hijazi 2016, Jaspers 2016, Hijazi 2016 B, Hijazi 2016 C, Hijazi 2016 D, Rao 2015, Vinereanu 2015, Avezum 2015, Held 2014, Hijazi 2015, Garcia 2014, Wallentin 2014, | Zakończone     |



| NCT                      | Nazwa badania | Interwencja | Komparator                                                    | Wyniki na stronie rejestru  | Zidentyfikowane publikacje                                                                                                                                | Status badania |
|--------------------------|---------------|-------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|                          |               |             |                                                               |                             | Hijazi 2013, Flaker 2013, Hijazi 2013 B, Alexander 2013, Garcia 2013, Wallentin 2013, McMurray 2013, Hijazi 2013 C, Lopes 2012, Easton 2012, Granger 2011 |                |
| NCT03441633              | SPAF          | Apiksaban   | Rywaroksaban, warfaryna, dabigatran                           | Tak                         | Brak                                                                                                                                                      | Zakończone     |
| NCT02754154              | -             | Apiksaban   | Rywaroksaban, warfaryna, dabigatran                           | Nie                         | Brak                                                                                                                                                      | Zakończone     |
| NCT04297150              | -             | Apiksaban   | Rywaroksaban, edoksaban, dabigatran                           | Nie                         | Brak                                                                                                                                                      | Nieznany       |
| NCT05838664              | SIFNOS        | Apiksaban   | Rywaroksaban, edoksaban, dabigatran, brak leczenia            | Przestane, nie opublikowane | Brak                                                                                                                                                      | Zakończone     |
| NCT03026556              | -             | Apiksaban   | Rywaroksaban, dabigatran                                      | Tak                         | Brak                                                                                                                                                      | Zakończone     |
| NCT03572972              | -             | Apiksaban   | Rywaroksaban, warfaryna, dabigatran, leczenie przeciwplytkowe | Tak                         | Lee 2022                                                                                                                                                  | Zakończone     |
| NCT03563937              | ReLoaDeD      | Apiksaban   | Rywaroksaban, edoksaban, phenprocoumon                        | Nie                         | Brak                                                                                                                                                      | Zakończone     |
| NCT02563639              | APAF          | Apiksaban   | -                                                             | Nie                         | Brak                                                                                                                                                      | Zakończone     |
| NCT03254147              | -             | Apiksaban   | Rywaroksaban, edoksaban, dabigatran, warfaryna                | Tak                         | Yasaka 2020                                                                                                                                               | Zakończone     |
| NCT03136510              | ECAN          | Apiksaban   | -                                                             | Nie                         | Brak                                                                                                                                                      | Przerwane      |
| NCT06779695              | AF-ECHO Study | Apiksaban   | Rywaroksaban                                                  | Nie                         | Brak                                                                                                                                                      | Aktywne        |
| NCT05116267              | PROTECT       | Apiksaban   | -                                                             | Nie                         | Brak                                                                                                                                                      | Wycofane       |
| NCT02607371, NCT02611635 | PRISMA-AF     | Apiksaban   | Rywaroksaban, edoksaban, dabigatran, warfaryna                | Nie                         | Brak                                                                                                                                                      | Zakończone     |
| NCT06862726              | APIXA-Xa      | Apiksaban   | Rywaroksaban, antagonisty witaminy K                          | Nie                         | Brak                                                                                                                                                      | Rekrutacja     |
| NCT04437654              | SINGLE-AF     | Apiksaban   | -                                                             | Nie                         | Brak                                                                                                                                                      | Rekrutacja     |
| NCT04586972              | SOFIA         | Apiksaban   | -                                                             | Nie                         | Brak                                                                                                                                                      | Zakończone     |
| NCT03199521              | -             | Apiksaban   | Warfaryna, aspiryna                                           | Nie                         | Brak                                                                                                                                                      | Zakończone     |
| NCT02714855              | -             | Apiksaban   | -                                                             | Nie                         | Brak                                                                                                                                                      | Zakończone     |
| NCT04234698              | -             | Apiksaban   | Rywaroksaban, dabigatran, warfaryna                           | Tak                         | Brak                                                                                                                                                      | Zakończone     |
| NCT02464488              | ADAGE         | Apiksaban   | Rywaroksaban, dabigatran                                      | Nie                         | Brak                                                                                                                                                      | Zakończone     |

| NCT         | Nazwa badania | Interwencja | Komparator                                       | Wyniki na stronie rejestru | Zidentyfikowane publikacje  | Status badania |
|-------------|---------------|-------------|--------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------|
| NCT03474757 | TREND         | Apiksaban   | Rywaroksaban, dabigatran                         | Nie                        | Brak                        | Zakończone     |
| NCT02674594 | -             | Apiksaban   | Rywaroksaban, dabigatran, warfaryna              | Nie                        | Brak                        | Zakończone     |
| NCT02640222 | -             | Apiksaban   | Rywaroksaban, dabigatran, antagonistą witaminy K | Nie                        | Brak                        | Zakończone     |
| NCT03568916 | -             | Apiksaban   | Rywaroksaban, dabigatran                         | Nie                        | Durand 2020                 | Zakończone     |
| NCT03087487 | ARISTOPHANES  | Apiksaban   | Rywaroksaban, dabigatran, warfaryna              | Nie                        | Lip 2018, Li 2018, Lip 2020 | Zakończone     |
| NCT03119116 | -             | Apiksaban   | Rywaroksaban, dabigatran                         | Nie                        | Brak                        | Zakończone     |
| NCT02935855 | ORGANON       | Apiksaban   | Rywaroksaban, edoksaban, dabigatran, warfaryna   | Nie                        | Derosa 2023                 | Zakończone     |
| NCT02488421 | REACT-AF2     | Apiksaban   | Rywaroksaban, dabigatran, antagonistą witaminy K | Nie                        | Collings 2018, Johnson 2016 | Zakończone     |
| NCT03002740 | Heart-BEAT    | Apiksaban   | Rywaroksaban, dabigatran, antagonistą witaminy K | Nie                        | Brak                        | Wycofane       |
| NCT05378035 | DOAC-REAL     | Apiksaban   | Rywaroksaban, edoksaban, dabigatran              | Nie                        | Brak                        | Rekrutuje      |
| NCT02591732 | -             | Apiksaban   | Rywaroksaban, dabigatran, antagonistą witaminy K | Nie                        | Brak                        | Zakończone     |

**clinicaltrialsregister.eu**

**Tab. 51. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.**

| Numer kodowy protokołu sponsora | Nazwa badania | Interwencja | Komparator                             | Wyniki na stronie rejestru | Zidentyfikowane publikacje | Status badania |
|---------------------------------|---------------|-------------|----------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|
| 2013-0001                       | -             | Apiksaban   | Acenokumarol, dabigatran, rywaroksaban | Nie                        | Brak                       | Zakończone     |

# Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 52. Kryteria włączenia i wykluczenia.

| Badanie   | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARISTOTLE | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci kwalifikujący się do badania mieli migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków w momencie włączenia do badania lub co najmniej dwa epizody migotania bądź trzepotania przedsionków, udokumentowane za pomocą elektrokardiografii, występujące w odstępie co najmniej 2 tygodni w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> <li>Dodatkowo wymagane było występowanie co najmniej jednego z następujących czynników ryzyka udaru: <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek co najmniej 75 lat,</li> <li>przebyty udar, przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub zator systemowy,</li> <li>objawowa niewydolność serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub frakcja wyrzutowa lewej komory <math>\leq 40\%</math>,</li> <li>cukrzyca,</li> <li>nadciśnienie tętnicze wymagające leczenia farmakologicznego.</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>migotanie przedsionków spowodowane odwracalną przyczyną,</li> <li>umiarkowane lub ciężkie zwężenie zastawki mitralnej,</li> <li>choroby inne niż migotanie przedsionków wymagające leczenia przeciwzakrzepowego (np. sztuczna zastawka serca),</li> <li>udar w ciągu ostatnich 7 dni,</li> <li>konieczność stosowania aspiryny w dawce <math>&gt;165</math> mg na dobę lub jednoczesnego stosowania aspiryny i kłopidogrelu,</li> <li>ciężką niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy <math>&gt;2,5</math> mg/dl [<math>221 \mu\text{mol/l}</math>] lub klirens kreatyniny <math>&lt;25</math> ml/min).</li> </ul> |
| RE-LY     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Migotanie przedsionków udokumentowane w następujący sposób: <ul style="list-style-type: none"> <li>Migotanie przedsionków jest potwierdzone zapisem elektrokardiograficznym (EKG) w dniu badania przesiewowego lub randomizacji.</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wywiad wskazujący na chorobę zastawek serca (np. zastawka protezowana lub hemodynamicznie istotna wada zastawkowa).</li> <li>Ciężki, powodujący niepełnosprawność udar w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub jakiegokolwiek udar w ciągu ostatnich 14 dni.</li> <li>Stany związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia:</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Badanie | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pacjent miał objawowy epizod napadowego lub utrwalonego migotania przedsionków, udokumentowany 12-odprowadzeniowym zapisem EKG w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją.</li> <li>○ Istnieje dokumentacja objawowego lub bezobjawowego napadowego bądź utrwalonego migotania przedsionków w co najmniej dwóch odrębnych przypadkach, występujących w odstępie co najmniej 1 dnia, z których jeden miał miejsce w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją. W takim przypadku migotanie przedsionków może być udokumentowane za pomocą 12-odprowadzeniowego EKG, zapisu rytmu, elektrogramu z rozrusznika serca/ICD lub badania Holter EKG. Czas trwania epizodu migotania przedsionków powinien wynosić co najmniej 30 sekund. Elektrogramy (nie kanały markerowe ani epizody zmiany trybu pracy) pochodzące z rozruszników lub defibrylatorów mogą być użyte do udokumentowania tylko jednego epizodu napadowego lub utrwalonego migotania przedsionków.</li> <li>• Oprócz udokumentowanego migotania przedsionków pacjenci muszą spełniać jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Przebyte: udar, przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub zator systemowy,</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Poważna operacja chirurgiczna w ciągu ostatniego miesiąca.</li> <li>○ Planowany zabieg chirurgiczny lub interwencja w ciągu najbliższych 3 miesięcy.</li> <li>○ Wywiad krwawienia wewnątrzczaszkowego, wewnątrzgałkowego, rdzeniowego, zaotrzewnowego lub samoistnego krwawienia dostawowego.</li> <li>○ Krwotok z przewodu pokarmowego w ciągu ostatniego roku.</li> <li>○ Objawowa lub potwierdzona endoskopowo choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy w ciągu ostatnich 30 dni.</li> <li>○ Zaburzenia krwotoczne lub skaza krwotoczna.</li> <li>○ Konieczność stosowania leczenia przeciwzakrzepowego z powodu chorób innych niż migotanie przedsionków.</li> <li>○ Stosowanie leków fibrynolitycznych w ciągu 48 godzin przed włączeniem do badania.</li> <li>○ Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe &gt;180 mm Hg i/lub rozkurczowe &gt;100 mm Hg).</li> <li>○ Niedawno rozpoznany nowotwór lub radioterapia (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) oraz przewidywany czas przeżycia krótszy niż 3 lata.</li> <li>• Przeciwwskazania do leczenia warfaryną.</li> </ul> |

| Badanie | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Frakcja wyrzutowa lewej komory &lt;40%, potwierdzona echokardiograficznie, badaniem radionuklidowym lub angiogramem kontrastowym w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>○ Objawowa niewydolność serca w klasie II lub wyższej według klasyfikacji New York Heart Association (NYHA) w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</li> <li>○ Wiek co najmniej 75 lat,</li> <li>○ Wiek co najmniej 65 lat oraz jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cukrzyca leczona farmakologicznie,</li> <li>▪ Udokumentowana choroba wieńcowa (dowolne z poniższych: przebyty zawał mięśnia sercowego, dodatni test wysiłkowy, dodatnie badanie scyntygraficzne perfuzji, przebyty zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego [CABG] lub przezskórnej interwencji wieńcowej [PCI], angiogram wykazujący co najmniej 75% zwężenie w dużej tętnicy wieńcowej),</li> <li>▪ Nadciśnienie tętnicze wymagające leczenia farmakologicznego.</li> </ul> </li> <li>• Wiek co najmniej 18 lat w momencie włączenia do badania.</li> <li>• Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odwracalne przyczyny migotania przedsionków (np. zabieg kardiochirurgiczny, zatorowość płucna, nieleczona nadczynność tarczycy).</li> <li>• Planowane wykonanie ablacji żył płucnych lub zabiegu chirurgicznego w celu wyleczenia migotania przedsionków.</li> <li>• Ciężkie upośledzenie czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny <math>\leq 30</math> ml/min).</li> <li>• Czynne infekcyjne zapalenie wsierdza.</li> <li>• Czynna choroba wątroby, w tym między innymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Utrzymujące się zwiększenie aktywności ALT, AST lub fosfatazy alkalicznej powyżej dwukrotnej górnej granicy normy.</li> <li>○ Czynne zapalenie wątroby typu C (pozytywny wynik HCV RNA).</li> <li>○ Czynne zapalenie wątroby typu B (dodatni antygen HBs i przeciwciała anti-HBc IgM).</li> <li>○ Czynne zapalenie wątroby typu A.</li> </ul> </li> <li>• Kobiety w ciąży lub w wieku rozrodczym, które odmawiają stosowania medycznie akceptowalnej formy antykoncepcji przez cały okres trwania badania.</li> <li>• Niedokrwistość (poziom hemoglobiny &lt;100 g/L) lub małopłytkowość (liczba płytek krwi &lt;100 × 10<sup>9</sup>/L).</li> <li>• Pacjenci, u których podczas wcześniejszej ekspozycji na ksymelagatran wystąpił wzrost aktywności aminotransferaz.</li> <li>• Pacjenci, którzy przyjmowali lek eksperymentalny w ciągu ostatnich 30 dni.</li> </ul> |

| Badanie   | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci uznani przez badacza za niewiarygodnych, z przewidywaną długością życia krótszą niż czas trwania badania z powodu współistniejących chorób, lub tacy, u których jakiegokolwiek stan – zdaniem badacza – uniemożliwia bezpieczny udział w badaniu (np. uzależnienie od narkotyków, nadużywanie alkoholu)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| ROCKET AF | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mężczyźni i kobiety w wieku <math>\geq 18</math> lat z niezastawkowym migotaniem przedsionków.</li> <li>Migotanie przedsionków musi być udokumentowane zapisem EKG (np. 12-odprowadzeniowe EKG, zapis rytmu, Holter, zapis z rozrusznika serca) w ciągu 30 dni przed randomizacją. Dodatkowo uczestnicy muszą mieć udokumentowane migotanie przedsionków w dokumentacji medycznej w okresie do 1 roku przed oraz co najmniej 1 dzień przed kwalifikującym zapisem EKG. Dowód ten może pochodzić z notatki w dokumentacji pacjenta (np. karta medyczna, wypis ze szpitala).</li> <li>Uczestnicy z nowo rozpoznanym migotaniem przedsionków są kwalifikowani, pod warunkiem że: <ul style="list-style-type: none"> <li>istnieje dowód, iż migotanie przedsionków ma charakter niezastawkowy,</li> <li>nie planuje się wykonania kardiowersji,</li> <li>istnieją zapisy EKG z dwóch różnych dni, wykonane w odstępie 24 godzin, potwierdzające migotanie przedsionków.</li> </ul> </li> <li>Uczestnicy z przebyłym wcześniej udarem niedokrwinnym, przemijającym atakiem niedokrwinnym (TIA) lub zatorowością pozamózgową pochodzenia kardiogennej, lub posiadający dwa lub więcej z poniższych czynników ryzyka:</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemodynamicznie istotne zwężenie zastawki mitralnej</li> <li>Zastawka serca z protezą (dozwolone są: anuloplastyka z pierścieniem protezowym lub bez, komisurotomia i/lub walwuloplastyka)</li> <li>Planowana kardiowersja (elektryczna lub farmakologiczna)<br/>Przemijające migotanie przedsionków spowodowane odwracalnym zaburzeniem (np. tyreotoksykoza, zatorowość płucna, niedawny zabieg chirurgiczny, zawał mięśnia sercowego)</li> <li>Stwierdzony obecnie śluzak przedsionka lub skrzeplina w lewej komorze</li> <li>Czynne zapalenie wsierdza</li> <li>Czynne krwawienie wewnętrzne</li> <li>Wywiad lub stan związany ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, w tym m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>Poważny zabieg chirurgiczny lub uraz w ciągu 30 dni przed wizytą randomizacyjną</li> <li>Klinicznie istotne krwawienie z przewodu pokarmowego w ciągu 6 miesięcy przed wizytą randomizacyjną</li> </ul> </li> </ul> |

| Badanie | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niewydolność serca i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory <math>\leq 35\%</math>,</li> <li>○ nadciśnienie tętnicze (zdefiniowane jako stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych w ciągu 6 miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną lub utrzymujące się ciśnienie skurczowe <math>&gt;140</math> mmHg lub rozkurczowe <math>&gt;90</math> mmHg),</li> <li>○ wiek <math>\geq 75</math> lat,</li> <li>○ cukrzyca (zdefiniowana jako wywiad cukrzycy typu 1 lub typu 2 albo stosowanie leków przeciwcukrzycowych w ciągu 6 miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną).</li> <li>• Kobiety muszą być po menopauzie (co najmniej 2 lata), wysterylizowane chirurgicznie, pozostawać w abstynencji lub - jeśli są aktywne seksualnie - stosować skuteczną metodę antykoncepcji (np. doustne środki antykoncepcyjne na receptę, iniekcje antykoncepcyjne, wkładkę wewnątrzmaciczną, metodę podwójnej bariery, plaster antykoncepcyjny, sterylizację partnera) przed rozpoczęciem i przez cały okres trwania badania; kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego <math>\beta</math>-hCG w surowicy podczas badania przesiewowego.</li> <li>• Uczestnicy muszą podpisać formularz świadomej zgody, potwierdzający, że rozumieją cel i procedury badania oraz wyrażają chęć udziału w nim.</li> <li>• Aby wziąć udział w opcjonalnej części farmakogenomicznej badania, uczestnicy muszą podpisać osobny formularz świadomej zgody na badania DNA, wyrażający zgodę na udział w farmakogenomicznym komponencie badania (jeśli pozwalają na to lokalne przepisy).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wywiad krwawienia wewnątrczaszkowego, wewnątrzgałkowego, rdzeniowego lub samoistnego krwawienia dostawowego</li> <li>○ Przewlekłe zaburzenie krwotoczne</li> <li>○ Znany nowotwór wewnątrczaszkowy, malformacja tętniczo-żylna lub tętniak</li> <li>• Planowany zabieg inwazyjny z potencjalnym ryzykiem niekontrolowanego krwawienia, w tym poważna operacja</li> <li>• Liczba płytek krwi <math>&lt;90\ 000/\mu\text{l}</math> podczas wizyty przesiewowej</li> <li>• Utrzymujące się niekontrolowane nadciśnienie: ciśnienie skurczowe <math>\geq 180</math> mmHg lub rozkurczowe <math>\geq 100</math> mmHg</li> <li>• Ciężki, powodujący niepełnosprawność udar (wynik w skali zmodyfikowanej Rankina 4-5 włącznie) w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub jakiegokolwiek udar w ciągu 14 dni przed wizytą randomizacyjną</li> <li>• Przemijający atak niedokrwienny (TIA) w ciągu 3 dni przed wizytą randomizacyjną</li> <li>• Wskazanie do terapii przeciwzakrzepowej z powodu innej choroby niż migotanie przedsionków (np. żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)</li> <li>• Leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aspiryną w dawce <math>&gt;100</math> mg na dobę</li> <li>○ Aspiryną w skojarzeniu z tienopirydynami w ciągu 5 dni przed randomizacją</li> <li>○ Dożylnymi lekami przeciwplatekowymi w ciągu 5 dni przed randomizacją</li> </ul> </li> </ul> |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lekami fibrynolitycznymi w ciągu 10 dni przed randomizacją</li> </ul> <p>Uwaga: monoterapia aspiryną <math>\leq 100</math> mg lub monoterapia tienopirydyną jest dozwolona.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewidywana konieczność długotrwałego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)</li> <li>• Ogólnoustrojowe leczenie silnym inhibitorem cytochromu P450 3A4 (np. ketokonazolem lub inhibitorami proteazy) w ciągu 4 dni przed randomizacją lub planowane takie leczenie w czasie trwania badania</li> <li>• Leczenie silnym induktorem cytochromu P450 3A4 (np. ryfampicyną) w ciągu 4 dni przed randomizacją lub planowane takie leczenie w czasie trwania badania</li> <li>• Niedokrwistość (hemoglobina <math>&lt; 10</math> g/dl) podczas wizyty przesiewowej</li> <li>• Ciąża lub karmienie piersią</li> <li>• Jakiegokolwiek inne przeciwwskazanie do stosowania warfaryny</li> <li>• Znana infekcja HIV w momencie badania przesiewowego</li> <li>• Obliczony klirens kreatyniny (CLcr) <math>&lt; 30</math> ml/min podczas wizyty przesiewowej (patrz Załącznik 4 - sposób obliczania CLcr)</li> <li>• Znana istotna choroba wątroby (np. ostre zapalenie wątroby, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, marskość) lub ALT <math>&gt; 3 \times</math> górna granica normy</li> <li>• Poważna choroba współistniejąca związana z przewidywaną długością życia krótszą niż 2 lata</li> <li>• Uzależnienie od narkotyków lub nadużywanie alkoholu w ciągu 3 lat przed wizytą randomizacyjną</li> </ul> |



| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przyjmowanie leku eksperymentalnego lub użycie eksperymentalnego wyrobu medycznego w ciągu 30 dni przed planowanym rozpoczęciem leczenia</li> <li>• Uprzednia randomizacja w niniejszym badaniu lub innym badaniu z użyciem rywaroksabanu</li> <li>• Znana alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik rywaroksabanu, warfaryny lub substancji pomocniczych placebo (w tym: laktozę, celulozę mikrokrystaliczną, stearynian magnezu, hypromelozę, makrogol, kroskarmelozę sodową, laurylosiarczan sodu, tlenek tytanu/tlenek żelaza czerwony, skrobię kukurydzianą, laktozę jednowodną, skrobię preżelatynizowaną, barwniki FD&amp;C Red #6, Yellow #10, Blue #1, Yellow #6).</li> <li>• Niemożność lub brak chęci przestrzegania procedur związanych z badaniem</li> <li>• Pracownicy badacza lub ośrodka badawczego bezpośrednio zaangażowani w to badanie lub inne badania prowadzone przez tego badacza/ośrodek, a także członkowie ich rodzin.</li> </ul> |

AF - Migotanie przedsionków (ang. *Atrial Fibrillation*); TIA - Przemijający atak niedokrwienny (ang. *Transient Ischemic Attack*); NYHA - Klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association (ang. *New York Heart Association Classification*); CABG - Pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *Coronary Artery Bypass Grafting*); PCI - Przewłokowa interwencja wieńcowa (ang. *Percutaneous Coronary Intervention*); EKG - Elektrokardiogram (ang. *Electrocardiogram*); ICD - Kardiowerter-defibrylator (ang. *Implantable Cardioverter Defibrillator*); LV - Lewa komora serca (ang. *Left Ventricle*); LVEF - Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*); ALT - Aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); AST - Aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*); ULN - Górna granica normy (ang. *Upper Limit of Normal*); HBs - Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. *Hepatitis B Surface Antigen*); HBc - Rdzeniowe przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (ang. *Hepatitis B Core Antibody*); HCV - Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *Hepatitis C Virus*); RNA - Kwas rybonukleinowy (ang. *Ribonucleic Acid*); B-hCG - Ludzka gonadotropina kosmówkowa beta (ang. *Beta Human Chorionic Gonadotropin*); CLcr - Klirens kreatyniny (ang. *Creatinine Clearance*); MI - Zawał mięśnia sercowego (ang. *Myocardial Infarction*); PE - Zatorowość płucna (ang. *Pulmonary Embolism*); VTE - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. *Venous Thromboembolism*); CYP3A4 - Izomer cytochromu P450 3A4 (ang. *Cytochrome P450 3A4*); NLPZ / NSAID - Niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*); HIV - Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus*); DNA - Kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *Deoxyribonucleic Acid*); FD&C - Federalna Agencja ds. Żywności, Leków i Kosmetyków - oznaczenie barwników (ang. *Federal Food, Drug, and Cosmetic*).

## Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 53. Wyjściowe dane demograficzne.

| Badanie   | Grupa badana (n)          | Wiek [mediana (zakres)]/średnia $\pm$ SD] | Płeć: kobiety [n (%)] | Region [n (%)]   |                  |             |                | Ciśnienie skurczowe krwi – mm Hg [mediana (zakres)]/średnia $\pm$ SD] | Ciśnienie rozkurczowe krwi – mm Hg [mediana (zakres)]/średnia $\pm$ SD] | Waga [mediana (zakres)]/średnia $\pm$ SD] | Poprzedni zawał mięśnia sercowego [n (%)] | Wcześniejsze klinicznie istotne lub samoistne krwawienie [n (%)] | Historia upadku w ciągu poprzedniego roku [n (%)] | Rodzaj migotania przedsionków [n (%)] |                  |                  |
|-----------|---------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|------------------|------------------|-------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|------------------|
|           |                           |                                           |                       | Ameryka Północna | Ameryka Łacińska | Europa      | Azja i Pacyfik |                                                                       |                                                                         |                                           |                                           |                                                                  |                                                   | Napadowy                              | Trwały           | Stąły            |
| ARISTOTLE | Apiksaban (9120)          | 70 (63-76)                                | 3234 (35,5)           | 2249 (24,7)      | 1743 (19,1)      | 3672 (40,3) | 1456 (16,0)    | 130 (120-140)                                                         | b.d.                                                                    | 82 (70-96)                                | 1319 (14,5)                               | 1525 (16,7)                                                      | 386 (4,2)                                         | 1374 (15,1)                           | 7744 (84,9)      |                  |
|           | Warfaryna (9081)          | 70 (63-76)                                | 3182 (35,0)           | 2225 (24,5)      | 1725 (19,0)      | 3671 (40,4) | 1460 (16,1)    | 130 (120-140)                                                         | b.d.                                                                    | 82 (70-95)                                | 1266 (13,9)                               | 1515 (16,7)                                                      | 367 (4,0)                                         | 1412 (15,5)                           | 7668 (84,4)      |                  |
| RE-LY     | Dabigatran, 110 mg (6015) | 71,4 $\pm$ 8,6                            | 2149 (35,7)           | b.d.             | b.d.             | b.d.        | b.d.           | 130,8 $\pm$ 17,5                                                      | 77,0 $\pm$ 10,6                                                         | 82,9 $\pm$ 19,9                           | 1008/6015 (16,8)                          | b.d.                                                             | b.d.                                              | 1929/6011 (32,1)                      | 1950/6011 (32,4) | 2132/6011 (35,4) |
|           | Dabigatran, 150 mg (6076) | 71,5 $\pm$ 8,8                            | 2236 (36,8)           | b.d.             | b.d.             | b.d.        | b.d.           | 131,0 $\pm$ 17,6                                                      | 77,0 $\pm$ 10,6                                                         | 82,5 $\pm$ 19,4                           | 1029/6076 (16,9)                          | b.d.                                                             | b.d.                                              | 1978/6075 (32,6)                      | 1909/6075 (31,4) | 2188/6075 (36,0) |
|           | Warfaryna (6022)          | 71,6 $\pm$ 8,6                            | 2213 (36,7)           | b.d.             | b.d.             | b.d.        | b.d.           | 131,2 $\pm$ 17,4                                                      | 77,1 $\pm$ 10,4                                                         | 82,7 $\pm$ 19,7                           | 968/6022 (16,1)                           | b.d.                                                             | b.d.                                              | 2036/6021 (33,8)                      | 1930/6021 (32,0) | 2055/6021 (34,1) |
| ROCKET AF | Rivaroxaban (7131)        | 73 (65-78)                                | 2831 (39,7)           | b.d.             | b.d.             | b.d.        | b.d.           | 130 (120-140)                                                         | 80 (70-85)                                                              | 28,3 (25,2-32,1)                          | 1182 (16,6)                               | b.d.                                                             | b.d.                                              | 1245 (17,5)                           | 5786 (81,1)      |                  |
|           | Warfaryna (7133)          | 73 (65-78)                                | 2832 (39,7)           | b.d.             | b.d.             | b.d.        | b.d.           | 130 (120-140)                                                         | 80 (70-85)                                                              | 28,1 (25,1-31,8)                          | 1286 (18,0)                               | b.d.                                                             | b.d.                                              | 1269 (17,8)                           | 5762 (80,8)      |                  |

b.d. - brak danych; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Tab. 54. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

| Badanie   | Grupa badana (n) | Poprzednie stosowanie antagonisty witaminy K przez >30 kolejnych dni [n (%)] | Wcześniejsze leczenie [n (%)] |             |              |             |             |             |               |             |                                     |                                    |                            |                          |           |
|-----------|------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------|
|           |                  |                                                                              | ACEi lub ARB                  | Amiodaron   | Beta blokery | Aspiryna    | Klopidogrel | Digoksyna   | Bloker wapnia | Statyny     | Niesteroidowy środek przeciwzapalny | Leki zobojętniające kwas żołądkowy | Inhibitor pompy protonowej | Antagonista receptora H2 | Diuretyki |
| ARISTOTLE | Apiksaban (9120) | 5208 (57,1)                                                                  | 6464 (70,9)                   | 1009 (11,1) | 5797 (63,6)  | 2859 (31,3) | 170 (1,9)   | 2916 (32,0) | 2744 (30,1)   | 4104 (45,0) | 752 (8,2)                           | 1683 (18,5)                        | b.d.                       | b.d.                     | b.d.      |

| Badanie   | Grupa badana (n)          | Poprzednie stosowanie antagonisty witaminy K przez >30 kolejnych dni [n (%)] | Wcześniejsze leczenie [n (%)] |                 |                  |                  |             |                 |               |                   |                                     |                                    |                            |                          |                |
|-----------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------|-----------------|---------------|-------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------|
|           |                           |                                                                              | ACEi lub ARB                  | Amiodaron       | Beta blokery     | Aspiryna         | Klopidogrel | Digoksyna       | Bloker wapnia | Statyny           | Niesteroidowy środek przeciwzapalny | Leki zobojętniające kwas żołądkowy | Inhibitor pompy protonowej | Antagonista receptora H2 | Diuretyki      |
|           | Warfaryna (9081)          | 5193 (57,2)                                                                  | 6368 (70,1)                   | 1042 (11,5)     | 5685 (62,6)      | 2773 (30,5)      | 168 (1,9)   | 2912 (32,1)     | 2823 (31,1)   | 4095 (45,1)       | 768 (8,5)                           | 1667 (18,4)                        | b.d.                       | b.d.                     | b.d.           |
| RE-LY     | Dabigatran, 110 mg (6015) | 3011/6015 (50,1)^                                                            | 3987/6013 (66,3)              | 624/6013 (10,4) | 3784/6013 (62,9) | 2404/6013 (40,0) | b.d.        | b.d.            | b.d.          | 2698/6013 (44,9)* | b.d.                                | b.d.                               | 812/6013 (13,5)            | 225/6013 (3,7)           | b.d.           |
|           | Dabigatran, 150 mg (6076) | 3049/6076 (50,2)^                                                            | 4053/6075 (66,7)              | 665/6075 (10,9) | 3872/6075 (63,7) | 2352/6075 (38,7) | b.d.        | b.d.            | b.d.          | 2667/6075 (43,9)* | b.d.                                | b.d.                               | 847/6075 (13,9)            | 241/6075 (4,0)           | b.d.           |
|           | Warfaryna (6022)          | 2929/6022 (48,6)^                                                            | 3939/6017 (65,5)              | 644/6017 (10,7) | 3719/6017 (61,8) | 2442/6017 (40,6) | b.d.        | b.d.            | b.d.          | 2673/6017 (44,4)* | b.d.                                | b.d.                               | 832/6017 (13,8)            | 256/6017 (4,3)           | b.d.           |
| ROCKET AF | Rivaroxaban (7131)        | 4443 (62,3)                                                                  | 3915 (55,06)''                | b.d.            | 4631 (65,12)''   | 2726 (38,33)''   | b.d.        | 2758 (38,78)''# | b.d.          | 3055 (42,96)''    | b.d.                                | b.d.                               | b.d.                       | b.d.                     | 4289 (60,32)'' |
|           | Warfaryna (7133)          | 4461 (62,5)                                                                  | 3845 (53,96)''                | b.d.            | 4686 (65,77)''   | 2759 (38,72)''   | b.d.        | 2768 (38,85)''# | b.d.          | 3077 (43,19)''    | b.d.                                | b.d.                               | b.d.                       | b.d.                     | 4248 (59,62)'' |

b.d. - brak danych; SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); ACEi - Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-converting-enzyme inhibitors*); ARB - Bloker receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin receptor blockers*)

\*Statyny są tutaj definiowane jako inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A,

^Długotrwała terapia antagonistą witaminy K (VKA) oznacza całkowite stosowanie VKA w ciągu całego życia przez 61 lub więcej dni,

''Oparte na populacji pacjentów otrzymujących leczenie w ramach analizy bezpieczeństwa

#Grupa glikozydów naparstnicy.

**Tab. 55. Wyjściowe dane demograficzne c.d.2.**

| Badanie   | Grupa badana (n)          | Kwalifikujące czynniki ryzyka [n (%)] |                                                   |                                                                |                  |                                           | Wynik CHADS2 [n (%)] |                  |                  |             | Wynik CHADS2 [średnia ±SD] | Funkcja nerek, klirens kreatyniny [n (%)] |                                       |                                           |                                   |               |
|-----------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------|----------------------|------------------|------------------|-------------|----------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|
|           |                           | Wiek ≥75 lat                          | Przebyty udar mózgu, TIA lub zatorowość systemowa | Niewydolność serca lub obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory | Cukrzyca         | Nadciśnienie tętnicze wymagające leczenia | 0                    | 1                | 2                | ≥3          |                            | Norma, >80 ml/min                         | Łagodne upośledzenie, >50 - 80 ml/min | Umiarkowane upośledzenie, >30 - 50 ml/min | Ciężkie upośledzenie (≤30 ml/min) | Nie zgłoszono |
| ARISTOTLE | Apiksaban (9120)          | 2850 (31,2)                           | 1748 (19,2)                                       | 3235 (35,5)                                                    | 2284 (25,0)      | 7962 (87,3)                               | n.d.                 | 3100 (34,0)      | 3262 (35,8)      | 2758 (30,2) | 2,1±1,1                    | 3761 (41,2)                               | 3817 (41,9)                           | 1365 (15,0)                               | 137 (1,5)                         | 40 (0,4)      |
|           | Warfaryna (9081)          | 2828 (31,1)                           | 1790 (19,7)                                       | 3216 (35,4)                                                    | 2263 (24,9)      | 7954 (87,6)                               | n.d.                 | 3083 (34,0)      | 3254 (35,8)      | 2744 (30,2) | 2,1±1,1                    | 3757 (41,4)                               | 3770 (41,5)                           | 1382 (15,2)                               | 133 (1,5)                         | 39 (0,4)      |
| RE-LY     | Dabigatran, 110 mg (6015) | b.d.                                  | 1195/6015 (19,9)*                                 | 1937/6015 (32,2)^                                              | 1409/6015 (23,4) | 4738/6015 (78,8)                          | 1958/6014 (32,6)     | 2088/6014 (34,7) | 1968/6014 (32,7) | b.d.        | b.d.                       | b.d.                                      | b.d.                                  | b.d.                                      | b.d.                              | b.d.          |
|           | Dabigatran, 150 mg (6076) | b.d.                                  | 1233/6076 (20,3)*                                 | 1934/6076 (31,8)^                                              | 1402/6076 (23,1) | 4795/6076 (78,9)                          | 1958/6076 (32,2)     | 2137/6076 (35,2) | 1981/6076 (32,6) | b.d.        | b.d.                       | b.d.                                      | b.d.                                  | b.d.                                      | b.d.                              | b.d.          |

| Badanie   | Grupa badana (n)   | Kwalifikujące czynniki ryzyka [n (%)] |                                                   |                                                                |                  |                                           | Wynik CHADS2 [n (%)] |   |                  |                  | Wynik CHADS2 [średnia ±SD] | Funkcja nerek, klirens kreatyniny [n (%)] |                                       |                                           |                                   |               |
|-----------|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------|----------------------|---|------------------|------------------|----------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|
|           |                    | Wiek ≥75 lat                          | Przebyty udar mózgu, TIA lub zatorowość systemowa | Niewydolność serca lub obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory | Cukrzyca         | Nadciśnienie tętnicze wymagające leczenia | 0                    | 1 | 2                | ≥3               |                            | Norma, >80 ml/min                         | Łagodne upośledzenie, >50 - 80 ml/min | Umiarkowane upośledzenie, >30 - 50 ml/min | Ciężkie upośledzenie (≤30 ml/min) | Nie zgłoszono |
|           | Warfaryna (6022)   | b.d.                                  | 1195/6022 (19,8)*                                 | 1922/6022 (31,9)^                                              | 1410/6022 (23,4) | 4750/6022 (78,9)                          | 1859/6022 (30,9)     |   | 2230/6022 (37,0) | 1933/6022 (32,1) | b.d.                       | b.d.                                      | b.d.                                  | b.d.                                      | b.d.                              | b.d.          |
| ROCKET AF | Rivaroxaban (7131) | b.d.                                  | 3916 (54,9)                                       | 4467 (62,6)                                                    | 2878 (40,4)      | 6436 (90,3)                               | 926 (13,0)           |   | 6205 (87,0)      |                  | 3,48±0,94                  | b.d.                                      | b.d.                                  | b.d.                                      | b.d.                              | b.d.          |
|           | Warfaryna (7133)   | b.d.                                  | 3895 (54,6)                                       | 4441 (62,3)                                                    | 2817 (39,5)      | 6474 (90,8)                               | 936 (13,1)           |   | 6197 (86,9)      |                  | 3,46±0,95                  | b.d.                                      | b.d.                                  | b.d.                                      | b.d.                              | b.d.          |

b.d. - brak danych; TIA - Przemijający atak niedokrwienny (ang. *transient ischemic attack*); CHADS2 - Skala służąca do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków.

\* Poprzedni udar lub przemijający atak niedokrwienny,

^Niewydolność serca,

**Tab. 56. Wyjściowe dane demograficzne c.d.3.**

| Badanie   | Grupa badana (n)          | Klirens kreatyniny [ml/min] |                          |
|-----------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|           |                           | Mediana                     | Rozstęp międzykwartyłowy |
| ARISTOTLE | Apiksaban (9120)          | b.d.                        | b.d.                     |
|           | Warfaryna (9081)          | b.d.                        | b.d.                     |
| RE-LY     | Dabigatran, 110 mg (6015) | b.d.                        | b.d.                     |
|           | Dabigatran, 150 mg (6076) | b.d.                        | b.d.                     |
|           | Warfaryna (6022)          | b.d.                        | b.d.                     |
| ROCKET AF | Rivaroxaban (7131)        | 67                          | 52-88                    |
|           | Warfaryna (7133)          | 67                          | 52-86                    |

b.d. - brak danych;

## Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 57. Przyczyny nieukończenia badania.

| Akronim badania | Parametr                  | Liczba randomizowanych pacjentów [n] | Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n] | Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n] | Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n] | Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)] | Przyczyny przerwania leczenia [n (%)] |                          |                       |             |                           |                                   |
|-----------------|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------|---------------------------|-----------------------------------|
|                 |                           |                                      |                                            |                                                             |                                                               |                                                    | Śmierć                                | Brak współpracy pacjenta | Działania niepożądane | Inne powody | Objawy żołądkowo-jelitowe | Krwawienie z przewodu pokarmowego |
| ARISTOTLE       | Apiksaban (9120)          | 9120                                 | 9088                                       | 9120                                                        | 9088                                                          | 2310 (25,3)                                        | 331 (3,6)                             | 921 (10,1)               | 679 (7,4)             | 379 (4,2)   | -                         | -                                 |
|                 | Warfaryna (9081)          | 9081                                 | 9052                                       | 9081                                                        | 9052                                                          | 2493 (27,5)                                        | 349 (3,8)                             | 989 (10,9)               | 738 (8,1)             | 417 (4,6)   | -                         | -                                 |
| RE-LY           | Dabigatran, 110 mg (6015) | 6015                                 | 6015                                       | 6015                                                        | 6015                                                          | 2023 (33,6)                                        | -                                     | 440 (7,3)                | 163 (2,7)             | 192 (3,2)   | 134 (2,2)                 | 58 (1,0)                          |
|                 | Dabigatran, 150 mg (6076) | 6076                                 | 6076                                       | 6076                                                        | 6076                                                          | 2146 (35,3)                                        | -                                     | 474 (7,8)                | 166 (2,7)             | 164 (2,7)   | 130 (2,1)                 | 80 (1,3)                          |
|                 | Warfaryna (6022)          | 6022                                 | 6022                                       | 6022                                                        | 6022                                                          | 1510 (25,1)                                        | -                                     | 375 (6,2)                | 105 (1,7)             | 130 (2,2)   | 38 (0,6)                  | 54 (0,9)                          |
| ROCKET AF       | Rivaroxaban (7131)        | 7131                                 | 7061                                       | 6958                                                        | 7061                                                          | 1691 (23,7)                                        | -                                     | 618 (8,7)                | 594 (8,3)             | 479 (6,7)   | -                         | -                                 |
|                 | Warfaryna (7133)          | 7133                                 | 7082                                       | 7004                                                        | 7082                                                          | 1584 (22,2)                                        | -                                     | 613 (8,6)                | 498 (7,0)             | 473 (6,6)   | -                         | -                                 |

## Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 58. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

| Badanie                                             | Punkt końcowy                                                                           | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe</b> |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ARISTOTLE                                           | Udar lub zator systemowy                                                                | Udar definiowano jako ogniskowy deficyt neurologiczny spowodowany przyczyną nietraumatyczną, trwający co najmniej 24 godziny, i klasyfikowano go jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedokrwienny (z transformacją krwotoczną lub bez),</li> <li>• krwotoczny lub</li> <li>• o nieustalonym typie (w przypadku pacjentów, u których nie wykonano badania obrazowego mózgu lub nie przeprowadzono sekcji zwłok).</li> </ul>                                                                                                                       |
| ROCKET AF                                           | Udar lub zator systemowy                                                                | Zalecano wykonanie obrazowania mózgu w celu odróżnienia udaru krwotocznego od niedokrwiennego. W przypadku obecności miażdżycowej choroby tętnic obwodowych rozpoznanie zatorowości wymagało angiograficznego wykazania nagłego zamknięcia tętnicy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| RE-LY                                               | Udar lub zator systemowy                                                                | Udar zdefiniowano jako nagłe wystąpienie ogniskowego deficytu neurologicznego w obszarze zgodnym z unaczynieniem głównej tętnicy mózgowej i klasyfikowano jako niedokrwienny, krwotoczny lub nieokreślony, prowadzący do niepełnosprawności lub śmierci, nie prowadzący do niepełnosprawności. Krwotoczna transformacja udaru niedokrwiennego nie była uznawana za udar krwotoczny.<br>Zator systemowy definiowano jako ostre zamknięcie naczynia w kończynie lub narządzie, udokumentowane za pomocą badań obrazowych, zabiegu chirurgicznego lub autopsji. |
| <b>Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe</b>    |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ARISTOTLE                                           | Zgon z jakiegokolwiek przyczyny                                                         | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                     | Zawał mięśnia sercowego                                                                 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                     | Udar, zator systemowy lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny                               | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                     | Udar, zator systemowy, zawał mięśnia sercowego lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                     | Zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich                                          | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| ROCKET AF                                           | Udar, zator systemowy lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych                          | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                     | Udar, zator systemowy, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawał mięśnia sercowego | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                     | Udar                                                                                    | Podział na: krwotoczny, niedokrwienny, niezany                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                     | Skutki udaru                                                                            | Podział na: śmierć, niepełnosprawność, brak niepełnosprawności, niezane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                     | Zator systemowy                                                                         | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                     | Zawał mięśnia sercowego                                                                 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Badanie               | Punkt końcowy                                                                                  | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | Zgon z jakiegokolwiek przyczyny                                                                | Podział na: śmierć z przyczyn naczyniowych, śmierć z przyczyn nienaczyniowych, nieznana                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| RE-LY                 | Zawał mięśnia sercowego                                                                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       | Zatorowość płucna                                                                              | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       | Hospitalizacja                                                                                 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       | Zgon z jakiegokolwiek przyczyny                                                                | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       | Zgon z przyczyn naczyniowych                                                                   | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       | Udar, zator systemowy, zatorowość płucna, zawał mięśnia sercowego, zgon lub poważne krwawienie | Wynik netto korzyści klinicznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Bezpieczeństwo</b> |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ARISTOTLE             | Poważne krwawienie                                                                             | Poważne krwawienie zdefiniowano zgodnie z kryteriami ISTH jako klinicznie jawne krwawienie, któremu towarzyszył spadek poziomu hemoglobiny o co najmniej 2 g/dl lub przetoczenie co najmniej 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych, występujące w miejscu krytycznym lub prowadzące do zgonu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       | Poważne lub klinicznie istotne krwawienie niepoważne                                           | Klinicznie istotne krwawienie niepoważne definiowano jako klinicznie jawne krwawienie niespełniające kryteriów krwawienia poważnego, a prowadzące do hospitalizacji, leczenia medycznego lub chirurgicznego pod kierunkiem lekarza lub zmiany terapii przeciwzakrzepowej.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                       | Jakiegokolwiek krwawienie                                                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       | Inne zdarzenia niepożądane                                                                     | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       | Nieprawidłowości czynności wątroby                                                             | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ROCKET AF             | Poważne lub klinicznie istotne krwawienie niepoważne                                           | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       | Poważne krwawienie                                                                             | Podział na miejsce krwawienia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                       | Zdarzenia niepożądane                                                                          | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       | Zdarzenia niepożądane wymagające leczenia                                                      | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| RE-LY                 | Poważne krwawienie                                                                             | Poważne krwawienie definiowano jako spadek poziomu hemoglobiny o co najmniej 20 g/l, przetoczenie co najmniej 2 jednostek krwi lub objawowe krwawienie w istotnym obszarze lub narządzie.<br>Podział na: zagrażające życiu, niezagrażające życiu lub żołądkowo-jelitowe (może być zagrażające życiu lub nie).<br>Krwawienie zagrażające życiu było podkategorią poważnego krwawienia i obejmowało krwawienie śmiertelne, objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie ze spadkiem hemoglobiny o co najmniej 50 g/l lub krwawienie wymagające przetoczenia co najmniej 4 jednostek krwi, leków inotropowych lub interwencji chirurgicznej. |
|                       | Niewielkie krwawienie                                                                          | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       | Poważne lub niewielkie krwawienie                                                              | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       | Krwawienie śródczaszkowe                                                                       | Krwotok wewnątrzczaszkowy obejmował udar krwotoczny oraz krwiak podtwardówkowy lub podpajęczynówkowy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                       | Krwawienie pozaczaszkowe                                                                       | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       | Zdarzenia niepożądane                                                                          | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       | Zdarzenia niepożądane związane z czynnością wątroby                                            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 59. Metodyka badań.

| Badanie                                                          | ARISTOTLE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ROCKET AF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | RE-LY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metoda badania                                                   | Randomizowane, podwójnie zaślepienie, podwójnie imitowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne trzeciej fazy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Prospektywne, randomizowane, podwójnie ślepe, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne trzeciej fazy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Typ badania                                                      | Równoległe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Równoległe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Równoległe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Lokalizacja ośrodków                                             | 1 034 ośrodków w 39 krajach                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1 178 ośrodków w 45 krajach                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 951 ośrodków w 44 krajach                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.) | 18201/18201/18140                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 14264/13962/14143                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 18113/18113/18113                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Czas obserwacji                                                  | Mediana czasu obserwacji, definiowana jako czas od randomizacji do zgonu lub zaprzestania zbierania danych, wyniosła 1,8 lat.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 590 dni; mediana okresu obserwacji wyniosła 707 dni.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Mediana czasu trwania okresu obserwacji wyniosła 2,0 lata.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Populacja                                                        | Dorośli pacjenci z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków z co najmniej jednym z następujących czynników ryzyka udaru: wiek co najmniej 75 lat; przebyty udar, przemijający atak niedokrwienności lub zator ogólnoustrojowy; objawowa niewydolność serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub frakcja wyrzutowa lewej komory nie większa niż 40%; cukrzyca; lub nadciśnienie tętnicze wymagające leczenia farmakologicznego.                                                                                                                                                                                                             | Dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy znajdują się w grupie umiarkowanego lub wysokiego ryzyka udaru. Podwyższone ryzyko wskazuje historia udaru, przemijającego ataku niedokrwienności lub zatoru ogólnoustrojowego albo co najmniej dwa z następujących czynników ryzyka: niewydolność serca lub frakcja wyrzutowa lewej komory wynosząca 35% lub mniej, nadciśnienie tętnicze, wiek 75 lat lub więcej, albo obecność cukrzycy (czyli wynik CHADS2 równy 2 lub więcej w skali od 1 do 6, przy czym wyższe wartości wskazują na większe ryzyko udaru).                                  | Dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków udokumentowanym w zapisie elektrokardiograficznym oraz co najmniej jedną z następujących cech: przebyty udar lub przemijający atak niedokrwienności, frakcja wyrzutowa lewej komory mniejsza niż 40%, objawy niewydolności serca w klasie II lub wyższej według New York Heart Association oraz wiek co najmniej 75 lat lub wiek 65-74 lata w połączeniu z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub chorobą wieńcową                                                                                                                                                                                                               |
| Porównywane interwencje                                          | Porównano apiksaban z warfaryną u 18 201 pacjentów z migotaniem przedsionków i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru mózgu.<br><b>Apiksaban:</b> 5 mg x 2/dobę; 2,5 mg x 2/dobę u pacjentów z ≥2 kryteriami: wiek ≥80 lat, masa ≤60 kg, kreatynina ≥1,5 mg/dl (133 μmol/l).<br><b>Warfaryna:</b> dostosowana do INR 2,0-3,0; pacjenci z VKA odstawieni 3 dni przed randomizacją (INR <2,0). Monitorowanie INR za pomocą zaślepienia urządzenia POC + algorytm dawki + program poprawy kontroli INR. Zapewniono algorytm tymczasowego przerwania leku przed procedurami interwencyjnymi przy zachowaniu zaślepienia. Po | Pacjenci zostali losowo przydzieleni do otrzymywania rywaroksabanu w stałej dawce (20 mg na dobę lub 15 mg na dobę u pacjentów z kliresem kreatyniny od 30 do 49 ml na minutę) lub warfaryny w dostosowanej dawce (docelowy międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR], 2,0 do 3,0). Pacjenci w każdej grupie otrzymywali również tabletkę placebo w celu zachowania zaślepienia. Randomizację przeprowadzono przy użyciu centralnego 24-godzinnego, skomputeryzowanego, automatycznego systemu odpowiedzi głosowej. Urządzenie point-of-care zostało użyte do wygenerowania zaszyfrowanych wartości, które zostały wysłane do | Do badania losowo przydzielono 18 113 pacjentów z migotaniem przedsionków i ryzykiem udaru. Mediana czasu trwania okresu obserwacji wyniosła 2,0 lata. Podawano dabigatran w sposób zaślepiony, w kapsułkach zawierających 110 mg lub 150 mg leku, dwa razy dziennie. Warfarynę podawano w sposób niezaślepiony, w tabletkach po 1, 3 lub 5 mg i dostosowywano lokalnie do międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) od 2,0 do 3,0, przy czym INR mierzono co najmniej raz w miesiącu. Dozwolone było jednoczesne stosowanie aspiryny (w dawce <100 mg na dobę) lub innych leków przeciwplatek. Wizyty kontrolne odbywały się 14 dni po randomizacji, po 1 i 3 |

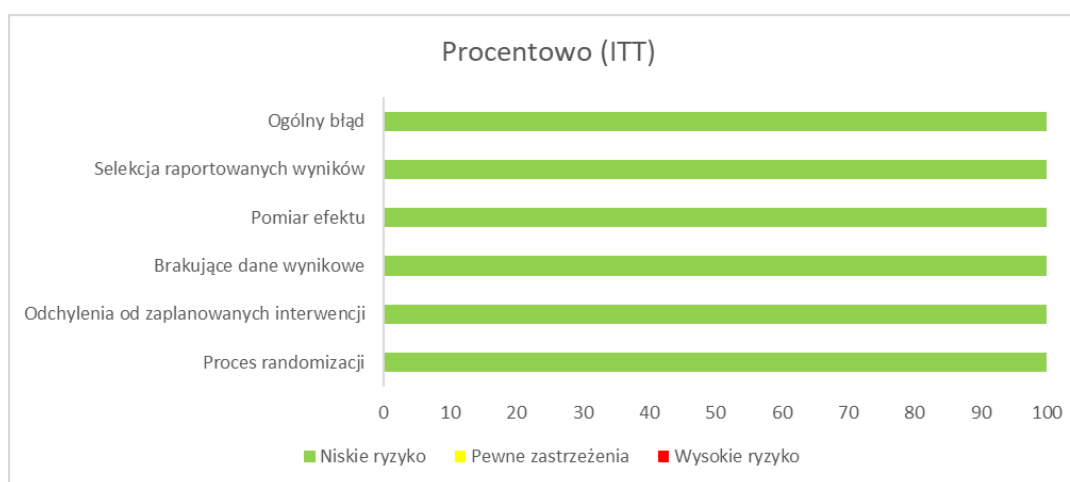


| Badanie                        | ARISTOTLE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ROCKET AF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | RE-LY                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | badaniu pacjenci otrzymali wskazówki przejścia na otwartą warfarynę z zapewnieniem antykoagulacji. Oprócz comiesięcznych wizyt badawczych na kontroli wskaźnika INR, wizyty co 3 miesiące obejmowały ocenę wyników klinicznych i zdarzeń niepożądanych. W przypadku każdego pacjenta, który utracił możliwość obserwacji lub wycofał zgodę na udział w badaniu, podjęto próby określenia jego stanu życiowego pod koniec badania. | niezależnego monitora badania, który dostarczył ośrodkom rzeczywiste wartości INR (dla pacjentów z grupy warfaryny w celu dostosowania dawki) lub wartości pozorowane (dla pacjentów z grupy rywaroksabanu otrzymujących placebo warfarynę) w trakcie trwania badania. Zamierzano, aby pacjenci kontynuowali przyjmowanie przypisanej terapii przez cały czas trwania badania, chyba że przerwanie leczenia uznano za wskazane klinicznie. | miesiącach, następnie co 3 miesiące w pierwszym roku, a następnie co 4 miesiące do zakończenia badania. Badania czynności wątroby przeprowadzano co miesiąc w pierwszym roku okresu obserwacji. |
| Szczegółowy protokół leczenia  | Tak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tak                                                                                                                                                                                             |
| Metody statystyczne            | Tak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tak                                                                                                                                                                                             |
| Uzasadnienie liczebności próby | Tak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tak                                                                                                                                                                                             |
| Udział sponsora                | Opisany. Badanie sponsorowane przez firmy Bristol-Myers Squibb i Pfizer.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Opisany. Badanie sponsorowane przez firmy Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development and Bayer HealthCare.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Boehringer Ingelheim                                                                                                                                  |
| Analiza ITT                    | Tak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tak                                                                                                                                                                                             |
| Hipoteza                       | Non-inferiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Non-inferiority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Non-inferiority                                                                                                                                                                                 |

## Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań przedstawiono w rozdziale 3.4. Poniżej na Rys. 5 przedstawiono w sposób graficzny sumaryczną ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2. W Tab. 60 podsumowano szczegółowe wyniki z zakresu przeprowadzonej oceny.

**Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.**



Tab. 60. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.

| Punkt końcowy                                             | Proces randomizacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Odchylenie od zaplanowanych interwencji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Brakujące dane wynikowe                                                                                                   | Pomiar efektu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Selekcja raportowanych wyników                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ogólny błąd                 |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>ARISTOTLE</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |
| Udar lub zator systemowy                                  | <b>Ocena: Niskie ryzyko</b><br><b>Wyjaśnienie:</b> Badanie 3. fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej, podwójnie pozorowanej metody randomizacji. Pacjenci, którzy przed randomizacją otrzymywali antagonistę witaminy K, byli instruowani, aby odstawić lek na 3 dni przed randomizacją, a lek badany rozpoczynano podawać, gdy INR był niższy niż 2,0. Wartości INR monitorowano przy użyciu zaślepionego, zaszyfrowanego urządzenia typu point-of-care. Udostępniono również algorytm do postępowania w przypadku czasowego wstrzymania podawania leku badanego w związku z zabiegami interwencyjnymi, przy jednoczesnym zachowaniu utajnienia przydziału grupy leczenia. Po zakończeniu badania, w momencie odstawienia leku badanego, zapewniono wytyczne dotyczące przejścia na otwartą terapię | <b>Ocena: Niskie ryzyko</b><br><b>Wyjaśnienie:</b> Wszyscy uczestnicy, personel ośrodka i zespół badawczy sponsora zostali zamaskowani przed przypisaniem do grupy leczzonej, a tabletki placebo dopasowano pod względem wielkości i wyglądu w celu utrzymania maskowania. W badaniu nie było żadnych odstępstw od zamierzonych interwencji, interwencje podano zgodnie z procesem randomizacji. | <b>Ocena: Niskie ryzyko</b><br><b>Wyjaśnienie:</b> Wyniki oceniane w populacji mITT uwzględniającej wszystkich pacjentów. | <b>Ocena: Niskie ryzyko</b><br><b>Wyjaśnienie:</b> Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepione na oceniane interwencje. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka kliniczna były podobne między dwiema grupami leczenia. | <b>Ocena: Niskie ryzyko</b><br><b>Wyjaśnienie:</b> Dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod. | <b>Ocena: Niskie ryzyko</b> |
| Zawał mięśnia sercowego                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |
| Zgon z jakiegokolwiek przyczyny                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |
| Poważne krwawienie                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |
| ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |

| Punkt końcowy                                                                                                                                                                                          | Proces randomizacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Odchylenie od zaplanowanych interwencji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Brakujące dane wynikowe                                                                                                            | Pomiar efektu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Selekcja raportowanych wyników                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ogólny błąd                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                        | warfaryną, zachowując utajnienie przydziału do grupy i zapewniając odpowiednie leczenie przeciwzakrzepowe.                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                    |
| RE-LY                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                    |
| <p>Udar lub zator systemowy</p> <p>Zawał mięśnia sercowego</p> <p>Zgon z jakiegokolwiek przyczyny</p> <p>Poważne krwawienie</p> <p>ALT lub AST &gt; 3 × GGN oraz bilirubina całkowita &gt; 2 × GGN</p> | <p><b>Ocena: Niskie ryzyko</b><br/> <b>Wyjaśnienie:</b><br/> Randomizowane badanie kliniczne zaprojektowane w celu porównania dwóch stałych dawek dabigatranu, podawanych w sposób zaślepiony, z otwartym stosowaniem warfaryny. Randomizacja została przeprowadzona za pomocą centralnego, interaktywnego, zautomatyzowanego systemu telefonicznego.</p> | <p><b>Ocena: Niskie ryzyko</b><br/> <b>Wyjaśnienie:</b> Wszyscy uczestnicy, personel ośrodka i zespół badawczy sponsora zostali zamaskowani przed przypisaniem do grupy leczonej, a tabletki placebo dopasowano pod względem wielkości i wyglądu w celu utrzymania maskowania. W badaniu nie było żadnych odstępstw od zamierzonych interwencji, interwencje podano zgodnie z procesem randomizacji. Podczas okresu rekrutacji komitet operacyjny wprowadził dwie zmiany w protokole, bez znajomości pojawiających się wyników dotyczących skuteczności leczenia. Zmiany te obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wprowadzenie wymogu zrównoważonego przyjmowania do badania pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali</li> </ul> | <p><b>Ocena: Niskie ryzyko</b><br/> <b>Wyjaśnienie:</b> Wyniki oceniane w populacji mITT uwzględniającej wszystkich pacjentów.</p> | <p><b>Ocena: Niskie ryzyko</b><br/> <b>Wyjaśnienie:</b> Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepienie na oceniane interwencje. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka kliniczna były podobne między dwiema grupami leczenia.</p> | <p><b>Ocena: Niskie ryzyko</b><br/> <b>Wyjaśnienie:</b> Dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod.</p> | <p><b>Ocena: Niskie ryzyko</b></p> |

| Punkt końcowy                   | Proces randomizacji                                                                                                                                                                                                                                                                       | Odchylenie od zaplanowanych interwencji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Brakujące dane wynikowe                                                                                                                                                                                                                       | Pomiar efektu                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Selekcja raportowanych wyników                                                                                                                                                                                                                                                 | Ogólny błąd                 |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>długotrwałej terapii antagonistą witaminy K (czyli łączny czas stosowania &lt;61 dni), oraz tych, którzy taką terapię otrzymywali (czyli łączny czas stosowania ≥61 dni);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększenie liczby uczestników do 18 000, aby utrzymać moc statystyczną badania w przypadku niskiego odsetka zdarzeń.</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                             |
| <b>ROCKET AF</b>                |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                             |
| Udar lub zator systemowy        | <b>Ocena: Niskie ryzyko</b><br><b>Wyjaśnienie:</b><br>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe, podwójnie pozorowane badanie kliniczne o schemacie zależnym od liczby zdarzeń. Aby zachować zaślepienie badania, pacjenci w każdej grupie otrzymywali również placebo odpowiadające | <b>Ocena: Niskie ryzyko</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Ocena: Niskie ryzyko</b><br><b>Wyjaśnienie:</b> Wyniki oceniane w populacji mITT (pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący udaru lub zatoru systemowego oceniany również w innych populacjach) uwzględniającej niemal wszystkich pacjentów. | <b>Ocena: Niskie ryzyko</b><br><b>Wyjaśnienie:</b><br>Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt końcowy były zaślepienie na oceniane interwencje. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka kliniczna były podobne | <b>Ocena: Niskie ryzyko</b><br><b>Wyjaśnienie:</b><br>Dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Przy czym brak jest jakichkolwiek przesłanek, że oceniany punkt końcowy był | <b>Ocena: Niskie ryzyko</b> |
| Zawał mięśnia sercowego         |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                             |
| Zgon z jakiegokolwiek przyczyny |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                             |
| Poważne krwawienie              |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                |                             |

| Punkt końcowy                                             | Proces randomizacji                                                                                                                                      | Odchylenie od zaplanowanych interwencji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Brakujące dane wynikowe | Pomiar efektu                  | Selekcja raportowanych wyników                 | Ogólny błąd |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------|-------------|
| ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN | leкови z drugiej grupy. Randomizację przeprowadzono przy użyciu centralnego, całodobowego, skomputeryzowanego systemu automatycznej odpowiedzi głosowej. | <b>Wyjaśnienie:</b> Wszyscy uczestnicy, personel ośrodka i zespół badawczy sponsora zostali zamaskowani przed przypisaniem do grupy leczonej, a tabletki placebo dopasowano pod względem wielkości i wyglądu w celu utrzymania maskowania. Ze względu na naruszenia zasad Dobrej Praktyki Klinicznej (Good Clinical Practice, GCP) w jednym z ośrodków, które sprawiły, że dane z tego miejsca były niewiarygodne, 93 pacjentów (50 w grupie rywaroksabanu i 43 w grupie warfaryny) zostało wykluczonych ze wszystkich analiz skuteczności przed odświeżeniem badania. Dodatkowo pojawił się problem z jakością danych w innym ośrodku badawczym, jednak został on rozwiązany bez konieczności wykluczania pacjentów z analizy. |                         | między dwiema grupami leczenia | mierzony za pomocą kilku alternatywnych metod. |             |

ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); GGN - górna granica normy; mITT - zmodyfikowana wersja populacji ITT (ang. *modified intention-to-treat*); INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalized ratio*).

## Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 61. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Antza<br>2019 | Assiri<br>2013       | Baker<br>2012 | Camer<br>on<br>2014 | Cohen<br>2018 | Deng<br>2020         | Doglio<br>tti<br>2014 | Fu<br>2014           | Guo<br>2016 | Jin<br>2020          | Jin<br>2021 | Katsan<br>os<br>2016 | Li<br>2019 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|---------------|---------------------|---------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|------------|
| <p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparator,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li> </ul> | Tak           | Tak                  | Tak           | Tak                 | Tak           | Tak                  | Tak                   | Tak                  | Tak         | Tak                  | Tak         | Tak                  | Tak        |
| <p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p>                                                                                                                                                            | Tak           | Części<br>owo<br>tak | Tak           | Tak                 | Nie           | Części<br>owo<br>tak | Tak                   | Części<br>owo<br>tak | Nie         | Części<br>owo<br>tak | Tak         | Tak                  | Tak        |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Antza<br>2019 | Assiri<br>2013 | Baker<br>2012 | Cameron<br>2014 | Cohen<br>2018 | Deng<br>2020  | Dogliotti<br>2014 | Fu<br>2014    | Guo<br>2016 | Jin<br>2020 | Jin<br>2021   | Katsanos<br>2016 | Li<br>2019    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|---------------|-----------------|---------------|---------------|-------------------|---------------|-------------|-------------|---------------|------------------|---------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapytania,</li> <li>• strategie wyszukiwania,</li> <li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li> <li>• ocena ryzyka błędu.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz</li> <li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>• uzasadnienia wszelkich odchyleń od protokołu.</li> </ul> |               |                |               |                 |               |               |                   |               |             |             |               |                  |               |
| <p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li> </ul>                                                 | Tak           | Tak            | Tak           | Tak             | Tak           | Tak           | Tak               | Tak           | Tak         | Nie         | Tak           | Tak              | Tak           |
| <p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),</li> </ul>                                                                                                                                                                                                         | Częściowo tak | Częściowo tak  | Częściowo tak | Częściowo tak   | Częściowo tak | Częściowo tak | Częściowo tak     | Częściowo tak | Nie         | Nie         | Częściowo tak | Częściowo tak    | Częściowo tak |



| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Antza<br>2019 | Assiri<br>2013 | Baker<br>2012 | Camer<br>on<br>2014 | Cohen<br>2018 | Deng<br>2020 | Doglio<br>tti<br>2014 | Fu<br>2014 | Guo<br>2016 | Jin<br>2020 | Jin<br>2021 | Katsan<br>os<br>2016 | Li<br>2019 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|---------------|---------------------|---------------|--------------|-----------------------|------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,</li> <li>• uzasadnić ograniczenia (np. język).</li> </ul> Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,</li> <li>• przeszukać rejestry badań,</li> <li>• skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</li> <li>• w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,</li> <li>• przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.</li> </ul> |               |                |               |                     |               |              |                       |            |             |             |             |                      |            |
| <p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub</li> <li>• dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</li> </ul>                                                                                                                                         | Tak           | Tak            | Tak           | Tak                 | Tak           | Tak          | Tak                   | Tak        | Tak         | Tak         | Tak         | Tak                  | Tak        |
| <p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tak           | Tak            | Tak           | Tak                 | Tak           | Tak          | Tak                   | Tak        | Tak         | Nie         | Nie         | Tak                  | Tak        |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Antza<br>2019 | Assiri<br>2013 | Baker<br>2012 | Cameron<br>2014 | Cohen<br>2018 | Deng<br>2020 | Dogliotti<br>2014 | Fu<br>2014 | Guo<br>2016 | Jin<br>2020 | Jin<br>2021 | Katsanos<br>2016 | Li<br>2019 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|---------------|-----------------|---------------|--------------|-------------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------------|------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub</li> <li>dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnęło dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                    |               |                |               |                 |               |              |                   |            |             |             |             |                  |            |
| <p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>                                                                | Nie           | Nie            | Nie           | Tak             | Nie           | Nie          | Nie               | Nie        | Nie         | Nie         | Nie         | Tak              | Nie        |
| <p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacje,</li> <li>interwencje,</li> <li>komparatory,</li> <li>efekty zdrowotne,</li> <li>projekty badań.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>szczegółowo opisać populacje,</li> </ul> | Częściowo tak | Tak            | Częściowo tak | Tak             | Częściowo tak | Tak          | Częściowo tak     | Tak        | Tak         | Tak         | Tak         | Tak              | Tak        |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Antza<br>2019 | Assiri<br>2013 | Baker<br>2012 | Cameron<br>2014 | Cohen<br>2018 | Deng<br>2020 | Dogliotti<br>2014 | Fu<br>2014 | Guo<br>2016 | Jin<br>2020 | Jin<br>2021 | Katsanos<br>2016 | Li<br>2019 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|---------------|-----------------|---------------|--------------|-------------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------------|------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),</li> <li>opisać warunki badania,</li> <li>zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               |                |               |                 |               |              |                   |            |             |             |             |                  |            |
| <p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieukrytej alokacji oraz</li> <li>braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz</li> <li>selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> | Tak           | Tak            | Tak           | Tak             | Nie           | Tak          | Nie               | Tak        | Nie         | Tak         | Tak         | Tak              | Tak        |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Antza<br>2019 | Assiri<br>2013 | Baker<br>2012 | Camer<br>on<br>2014 | Cohen<br>2018 | Deng<br>2020 | Doglio<br>tti<br>2014 | Fu<br>2014 | Guo<br>2016 | Jin<br>2020 | Jin<br>2021 | Katsan<br>os<br>2016 | Li<br>2019 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|---------------|---------------------|---------------|--------------|-----------------------|------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|------------|
| <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czynników zakłócających oraz</li> <li>błędu selekcji.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz</li> <li>selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul> |               |                |               |                     |               |              |                       |            |             |             |             |                      |            |
| <p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>                                                                                     | Tak           | Nie            | Nie           | Tak                 | Tak           | Nie          | Tak                   | Nie        | Nie         | Nie         | Nie         | Tak                  | Nie        |
| <p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz:</p>                                                                                                                                                                             | Tak           | Tak            | Tak           | Tak                 | Nie           | Tak          | Tak                   | Tak        | Tak         | Tak         | Tak         | Tak                  | Tak        |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Antza<br>2019 | Assiri<br>2013 | Baker<br>2012 | Camer<br>on<br>2014 | Cohen<br>2018 | Deng<br>2020 | Doglio<br>tti<br>2014 | Fu<br>2014 | Guo<br>2016 | Jin<br>2020 | Jin<br>2021 | Katsan<br>os<br>2016 | Li<br>2019 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|---------------|---------------------|---------------|--------------|-----------------------|------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>badali przyczyny heterogeniczności.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne,</li> <li>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> </ul> |               |                |               |                     |               |              |                       |            |             |             |             |                      |            |
| <p>12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tak           | Tak            | Tak           | Tak                 | Nie           | Tak          | Tak                   | Tak        | Nie         | Nie         | Tak         | Tak                  | Tak        |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Antza<br>2019 | Assiri<br>2013 | Baker<br>2012 | Camer<br>on<br>2014 | Cohen<br>2018 | Deng<br>2020 | Doglio<br>tti<br>2014 | Fu<br>2014 | Guo<br>2016 | Jin<br>2020 | Jin<br>2021 | Katsan<br>os<br>2016 | Li<br>2019 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|---------------|---------------------|---------------|--------------|-----------------------|------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|------------|
| <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub</li> <li>jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.</li> </ul>                                                                                                                                             |               |                |               |                     |               |              |                       |            |             |             |             |                      |            |
| <p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub</li> <li>jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</li> </ul> | Tak           | Tak            | Tak           | Tak                 | Nie           | Tak          | Tak                   | Tak        | Nie         | Tak         | Tak         | Tak                  | Tak        |
| <p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tak           | Tak            | Tak           | Tak                 | Tak           | Tak          | Tak                   | Tak        | Nie         | Tak         | Tak         | Tak                  | Tak        |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Antza<br>2019 | Assiri<br>2013 | Baker<br>2012 | Camer<br>on<br>2014 | Cohen<br>2018 | Deng<br>2020 | Doglio<br>tti<br>2014 | Fu<br>2014 | Guo<br>2016 | Jin<br>2020 | Jin<br>2021 | Katsan<br>os<br>2016 | Li<br>2019 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|---------------|---------------------|---------------|--------------|-----------------------|------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|------------|
| <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub</li> <li>jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>                                                                                                                                                                           |               |                |               |                     |               |              |                       |            |             |             |             |                      |            |
| <p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p> | Tak           | Tak            | Tak           | Tak                 | Nie           | Tak          | Nie                   | Tak        | Nie         | Nie         | Tak         | Tak                  | Tak        |
| <p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub</li> <li>autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</li> </ul>            | Tak           | Tak            | Tak           | Tak                 | Tak           | Tak          | Tak                   | Tak        | Tak         | Tak         | Tak         | Tak                  | Tak        |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Antza<br>2019 | Assiri<br>2013 | Baker<br>2012 | Cameron<br>2014 | Cohen<br>2018    | Deng<br>2020 | Dogliotti<br>2014 | Fu<br>2014 | Guo<br>2016      | Jin<br>2020      | Jin<br>2021 | Katsanos<br>2016 | Li<br>2019 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|---------------|-----------------|------------------|--------------|-------------------|------------|------------------|------------------|-------------|------------------|------------|
| <p>Interpretacja wyniku:<br/>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)</li> <li>• Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)</li> <li>• Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)</li> <li>• Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)</li> <li>• Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)</li> <li>• Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)</li> </ul> <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.</li> </ul> | Niska         | Niska          | Niska         | Wysoka          | Krytycznie niska | Niska        | Krytycznie niska  | Niska      | Krytycznie niska | Krytycznie niska | Niska       | Wysoka           | Niska      |



| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Antza<br>2019 | Assiri<br>2013 | Baker<br>2012 | Cameron<br>2014 | Cohen<br>2018 | Deng<br>2020 | Dogliotti<br>2014 | Fu<br>2014 | Guo<br>2016 | Jin<br>2020 | Jin<br>2021 | Katsanos<br>2016 | Li<br>2019 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|---------------|-----------------|---------------|--------------|-------------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------------|------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> <li>Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.</li> <li>Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.</li> </ul> <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p> |               |                |               |                 |               |              |                   |            |             |             |             |                  |            |

Opracowanie na podstawie: [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp 31.07.2020 r.].

**Tab. 62. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2 c.d.**

| Ocena jakości badań wtórnych                                                       | Lin<br>2015 | Lin<br>2023 | Liu<br>2020<br>PRISM<br>A | Lopez<br>-<br>Lopez<br>2017 | Ma<br>2023 | Mai<br>2025 | Miller<br>2012 | Mitchell<br>2013 | Morimoto<br>2015 | Sardar<br>2013 | Tawfik<br>2016 | Wolfe<br>2018 | Xu<br>2023 | Zhang<br>2021 |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|-----------------------------|------------|-------------|----------------|------------------|------------------|----------------|----------------|---------------|------------|---------------|
| 1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? | Tak         | Tak         | Tak                       | Tak                         | Tak        | Tak         | Tak            | Tak              | Tak              | Tak            | Tak            | Tak           | Tak        | Tak           |
| Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.                                                      |             |             |                           |                             |            |             |                |                  |                  |                |                |               |            |               |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Lin<br>2015   | Lin<br>2023 | Liu<br>2020<br>PRISM<br>A | Lopez<br>-<br>Lopez<br>2017 | Ma<br>2023    | Mai<br>2025 | Miller<br>2012 | Mitche<br>ll<br>2013 | Morim<br>oto<br>2015 | Sardar<br>2013 | Tawfik<br>2016 | Wolfe<br>2018 | Xu<br>2023    | Zhang<br>2021 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|---------------------------|-----------------------------|---------------|-------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparator,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |             |                           |                             |               |             |                |                      |                      |                |                |               |               |               |
| <p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapytania,</li> <li>• strategię wyszukiwania,</li> <li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li> <li>• ocenę ryzyka błędów.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz</li> <li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>• uzasadnienia wszelkich odchyleń od protokołu.</li> </ul> | Częściowo tak | Tak         | Częściowo tak             | Tak                         | Częściowo tak | Tak         | Częściowo tak  | Tak                  | Nie                  | Częściowo tak  | Częściowo tak  | Częściowo tak | Częściowo tak | Częściowo tak |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Lin 2015      | Lin 2023      | Liu 2020 PRISMA | Lopez - Lopez 2017 | Ma 2023       | Mai 2025      | Miller 2012   | Mitchell 2013 | Morimoto 2015 | Sardar 2013   | Tawfik 2016   | Wolfe 2018 | Xu 2023 | Zhang 2021    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-----------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------|---------|---------------|
| <p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li> <li>wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,</li> <li>wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tak           | Tak           | Tak             | Tak                | Tak           | Tak           | Tak           | Tak           | Tak           | Tak           | Tak           | Tak        | Tak     | Tak           |
| <p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),</li> <li>przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,</li> <li>uzasadnić ograniczenia (np. język).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,</li> <li>przeszukać rejestry badań,</li> <li>skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</li> <li>w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,</li> </ul> | Częściowo tak | Częściowo tak | Częściowo tak   | Częściowo tak      | Częściowo tak | Częściowo tak | Częściowo tak | Nie           | Częściowo tak | Częściowo tak | Częściowo tak | Nie        | Tak     | Częściowo tak |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Lin<br>2015 | Lin<br>2023 | Liu<br>2020<br>PRISM<br>A | Lopez<br>-<br>Lopez<br>2017 | Ma<br>2023 | Mai<br>2025 | Miller<br>2012 | Mitche<br>ll<br>2013 | Morim<br>oto<br>2015 | Sardar<br>2013 | Tawfik<br>2016 | Wolfe<br>2018 | Xu<br>2023 | Zhang<br>2021 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|-----------------------------|------------|-------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------|---------------|------------|---------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |             |             |                           |                             |            |             |                |                      |                      |                |                |               |            |               |
| <p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub</li> <li>dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</li> </ul>     | Tak         | Tak         | Tak                       | Tak                         | Tak        | Tak         | Tak            | Tak                  | Tak                  | Tak            | Tak            | Tak           | Tak        | Tak           |
| <p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub</li> <li>dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</li> </ul> | Tak         | Tak         | Tak                       | Tak                         | Tak        | Tak         | Tak            | Tak                  | Tak                  | Tak            | Tak            | Tak           | Tak        | Tak           |
| <p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Nie         | Nie         | Nie                       | Nie                         | Nie        | Nie         | Nie            | Nie                  | Nie                  | Nie            | Nie            | Nie           | Nie        | Nie           |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Lin<br>2015 | Lin<br>2023   | Liu<br>2020<br>PRISM<br>A | Lopez<br>-<br>Lopez<br>2017 | Ma<br>2023 | Mai<br>2025 | Miller<br>2012 | Mitche<br>ll<br>2013 | Morim<br>oto<br>2015 | Sardar<br>2013 | Tawfik<br>2016 | Wolfe<br>2018 | Xu<br>2023 | Zhang<br>2021 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|---------------------------|-----------------------------|------------|-------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------|---------------|------------|---------------|
| <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |               |                           |                             |            |             |                |                      |                      |                |                |               |            |               |
| <p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparatory,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• projekty badań.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczegółowo opisać populacje,</li> <li>• szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),</li> <li>• opisać warunki badania,</li> <li>• zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</li> </ul> | Tak         | Częściowo tak | Tak                       | Tak                         | Tak        | Tak         | Tak            | Tak                  | Tak                  | Tak            | Tak            | Tak           | Tak        | Częściowo tak |
| <p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tak         | Tak           | Tak                       | Tak                         | Tak        | Tak         | Tak            | Tak                  | Tak                  | Tak            | Tak            | Tak           | Tak        | Tak           |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Lin<br>2015 | Lin<br>2023 | Liu<br>2020<br>PRISM<br>A | Lopez<br>-<br>Lopez<br>2017 | Ma<br>2023 | Mai<br>2025 | Miller<br>2012 | Mitche<br>ll<br>2013 | Morim<br>oto<br>2015 | Sardar<br>2013 | Tawfik<br>2016 | Wolfe<br>2018 | Xu<br>2023 | Zhang<br>2021 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|-----------------------------|------------|-------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------|---------------|------------|---------------|
| <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieukrytej alokacji oraz</li> <li>braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz</li> <li>selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czynników zakłócających oraz</li> <li>błędu selekcji.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz</li> <li>selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul> |             |             |                           |                             |            |             |                |                      |                      |                |                |               |            |               |
| <p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tak         | Nie         | Nie                       | Nie                         | Nie        | Nie         | Nie            | Nie                  | Nie                  | Nie            | Nie            | Nie           | Nie        | Nie           |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Lin<br>2015 | Lin<br>2023 | Liu<br>2020<br>PRISM<br>A | Lopez<br>-<br>Lopez<br>2017 | Ma<br>2023 | Mai<br>2025 | Miller<br>2012 | Mitche<br>ll<br>2013 | Morim<br>oto<br>2015 | Sardar<br>2013 | Tawfik<br>2016 | Wolfe<br>2018 | Xu<br>2023 | Zhang<br>2021 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|-----------------------------|------------|-------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------|---------------|------------|---------------|
| <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |             |             |                           |                             |            |             |                |                      |                      |                |                |               |            |               |
| <p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>badali przyczyny heterogeniczności.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> </ul> | Tak         | Tak         | Tak                       | Tak                         | Tak        | Tak         | Tak            | Tak                  | Tak                  | Tak            | Tak            | Tak           | Tak        | Tak           |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Lin<br>2015 | Lin<br>2023 | Liu<br>2020<br>PRISM<br>A | Lopez<br>-<br>Lopez<br>2017 | Ma<br>2023 | Mai<br>2025 | Miller<br>2012 | Mitche<br>ll<br>2013 | Morim<br>oto<br>2015 | Sardar<br>2013 | Tawfik<br>2016 | Wolfe<br>2018 | Xu<br>2023 | Zhang<br>2021 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|-----------------------------|------------|-------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------|---------------|------------|---------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne,</li> <li>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> </ul>                                                                                                                                                                                          |             |             |                           |                             |            |             |                |                      |                      |                |                |               |            |               |
| <p>12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub</li> <li>jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na summaryczne oszacowanie wyniku.</li> </ul> | Tak         | Tak         | Tak                       | Tak                         | Tak        | Tak         | Tak            | Tak                  | Tak                  | Tak            | Tak            | Tak           | Tak        | Tak           |
| <p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Tak         | Tak         | Tak                       | Tak                         | Tak        | Tak         | Tak            | Tak                  | Tak                  | Tak            | Tak            | Tak           | Tak        | Tak           |



| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Lin<br>2015 | Lin<br>2023 | Liu<br>2020<br>PRISM<br>A | Lopez<br>-<br>Lopez<br>2017 | Ma<br>2023 | Mai<br>2025 | Miller<br>2012 | Mitche<br>ll<br>2013 | Morim<br>oto<br>2015 | Sardar<br>2013 | Tawfik<br>2016 | Wolfe<br>2018 | Xu<br>2023 | Zhang<br>2021 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|-----------------------------|------------|-------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------|---------------|------------|---------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub</li> <li>jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</li> </ul>                                                                                                                                                                              |             |             |                           |                             |            |             |                |                      |                      |                |                |               |            |               |
| <p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub</li> <li>jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul> | Tak         | Tak         | Tak                       | Nie                         | Tak        | Tak         | Tak            | Tak                  | Tak                  | Tak            | Tak            | Tak           | Tak        | Tak           |
| <p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>                              | Tak         | Tak         | Tak                       | Tak                         | Tak        | Tak         | Tak            | Nie                  | Tak                  | Tak            | Tak            | Tak           | Tak        | Tak           |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Lin<br>2015 | Lin<br>2023 | Liu<br>2020<br>PRISM<br>A | Lopez<br>-<br>Lopez<br>2017 | Ma<br>2023 | Mai<br>2025 | Miller<br>2012 | Mitche<br>ll<br>2013    | Morim<br>oto<br>2015 | Sardar<br>2013 | Tawfik<br>2016 | Wolfe<br>2018 | Xu<br>2023 | Zhang<br>2021 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|-----------------------------|------------|-------------|----------------|-------------------------|----------------------|----------------|----------------|---------------|------------|---------------|
| <p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub</li> <li>autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tak         | Nie         | Tak                       | Tak                         | Tak        | Tak         | Nie            | Tak                     | Tak                  | Tak            | Tak            | Tak           | Tak        | Tak           |
| <p>Interpretacja wyniku:<br/>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)</li> <li>Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)</li> <li>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)</li> <li>Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)</li> <li>Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)</li> </ul> | Niska       | Niska       | Niska                     | Niska                       | Niska      | Niska       | Niska          | Krytycz<br>nie<br>niska | Niska                | Niska          | Niska          | Niska         | Niska      | Niska         |

| Ocena jakości badań wtórnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Lin<br>2015 | Lin<br>2023 | Liu<br>2020<br>PRISM<br>A | Lopez<br>-<br>Lopez<br>2017 | Ma<br>2023 | Mai<br>2025 | Miller<br>2012 | Mitche<br>ll<br>2013 | Morim<br>oto<br>2015 | Sardar<br>2013 | Tawfik<br>2016 | Wolfe<br>2018 | Xu<br>2023 | Zhang<br>2021 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|-----------------------------|------------|-------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------|---------------|------------|---------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)</li> </ul> <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.</li> <li>Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> <li>Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.</li> <li>Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.</li> </ul> <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p> |             |             |                           |                             |            |             |                |                      |                      |                |                |               |            |               |

## Aneks 12. Ocena jakości badań efektywności praktycznej wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

Tab. 63. Arkusz oceny badania wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

| Pytanie                                                                                                                                                      | Oceniane badanie |           |             |             |         |            |            |              |              |              |               |              |            |                 |              |            |               |             |                |              |          |              |                 |                 |             |                |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------|-------------|-------------|---------|------------|------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|------------|-----------------|--------------|------------|---------------|-------------|----------------|--------------|----------|--------------|-----------------|-----------------|-------------|----------------|------------------|
|                                                                                                                                                              | Burnham 2023     | Dari 2025 | Douros 2024 | Durand 2021 | Fu 2024 | Hayat 2023 | Jaksa 2022 | Lip GYH 2021 | Lip GYH 2022 | Lip GYH 2024 | Lip GYH 2024a | Lip GYH 2025 | Lopes 2021 | Martsevich 2022 | Nemola 2023a | Simon 2024 | Lip GYH 2021a | O'Shea 2025 | Becattini 2018 | Ingason 2023 | Lau 2022 | Mueller 2019 | Rutherford 2020 | Rutherford 2022 | Staerk 2017 | Van Ganse 2022 | Vinogradova 2018 |
| Dobór pacjentów                                                                                                                                              |                  |           |             |             |         |            |            |              |              |              |               |              |            |                 |              |            |               |             |                |              |          |              |                 |                 |             |                |                  |
| Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik                                                                                                |                  |           |             | *           |         | *          | *          |              | *            | *            |               |              |            | *               |              |            | *             | *           | *              | *            | *        | *            | *               | *               | *           | *              | *                |
| Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik                                                                                            | *                | *         | *           | *           | *       | *          | *          | *            | *            | *            | *             | *            | *          | *               | *            | *          | *             | *           | *              | *            | *        | *            | *               | *               | *           | *              | *                |
| W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?                                                                                     | *                | *         | *           | *           | *       | *          | *          | *            | *            | *            | *             | *            | *          | *               | *            | *          | *             | *           | *              | *            | *        | *            | *               | *               | *           | *              | *                |
| Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania                                                                                     | *                | *         | *           | *           | *       | *          | *          | *            | *            | *            | *             | *            | *          | *               | *            | *          | *             | *           | *              | *            | *        | *            | *               | *               | *           | *              | *                |
| Czynniki zakłócające                                                                                                                                         |                  |           |             |             |         |            |            |              |              |              |               |              |            |                 |              |            |               |             |                |              |          |              |                 |                 |             |                |                  |
| Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? | **               | **        | **          | **          | **      | **         | **         | **           | **           | **           | **            | **           | **         |                 |              | **         | **            | *           |                | *            |          |              | *               |                 |             |                | *                |
| Ocena efektów zdrowotnych                                                                                                                                    |                  |           |             |             |         |            |            |              |              |              |               |              |            |                 |              |            |               |             |                |              |          |              |                 |                 |             |                |                  |
| Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?                                                                                                             | *                | *         | *           | *           | *       | *          | *          | *            | *            | *            | *             | *            | *          |                 | *            | *          | *             | *           | *              | *            | *        | *            | *               | *               | *           | *              | *                |
| Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?                                                                            | *                | *         | *           | *           | *       | *          | *          | *            | *            | *            | *             | *            | *          | *               | *            | *          | *             | *           | *              | *            | *        | *            | *               | *               | *           | *              | *                |
| Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?                                                                  | *                | *         | *           | *           | *       | *          | *          | *            | *            | *            | *             | *            | *          | *               | *            | *          | *             | *           | *              | *            | *        | *            | *               | *               | *           | *              | *                |
| Suma                                                                                                                                                         | 8                | 8         | 8           | 9           | 8       | 9          | 9          | 8            | 9            | 9            | 8             | 8            | 8          | 6               | 6            | 8          | 9             | 8           | 7              | 8            | 7        | 6            | 8               | 7               | 7           | 7              | 7                |

Legenda: Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części „Dobór pacjentów” oraz „Ocena efektów zdrowotnych”. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części „Czynniki zakłócające”.

Wysoka jakość badania jest oznaczana gwiazdką dla każdego z pytań, za wyjątkiem pytań o czynniki zakłócające, za które można maksymalnie przyznać 2 gwiazdki. Brak gwiazdki oznacza niską jakość badania.

## Aneks 13. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 64. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

| Badanie | Populacja | Porównanie | Horyzont | Dane        |   |          |   |
|---------|-----------|------------|----------|-------------|---|----------|---|
|         |           |            |          | Interwencja |   | Kontrola |   |
|         |           |            |          | n           | N | n        | N |
|         |           |            |          |             |   |          |   |
|         |           |            |          |             |   |          |   |
|         |           |            |          |             |   |          |   |

Tab. 65. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

| Badanie | Populacja | Porównanie | Horyzont | Rozmiar grupy |   | Średnia |   | SD lub SEM lub 95%CI |   |
|---------|-----------|------------|----------|---------------|---|---------|---|----------------------|---|
|         |           |            |          | I             | K | I       | K | I                    | K |
|         |           |            |          |               |   |         |   |                      |   |
|         |           |            |          |               |   |         |   |                      |   |

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

## Aneks 14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa apiksabanu (Embavi®) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

**Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency, EMA)**, data ostatniego wyszukiwania: 24.02.2026 r.

Częstymi działaniami niepożądanymi były: krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak. W badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków całkowita częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem podczas stosowania apiksabanu wynosiła 24,3% w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną i 9,6% w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym. W badaniu oceniającym apiksaban w porównaniu z warfaryną częstość występowania dużych według ISTH krwawień z przewodu pokarmowego (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego i odbytnicy) podczas leczenia apiksabanem wyniosła 0,76% w skali roku. Częstość występowania dużych według ISTH krwawień wewnątrzgałkowych podczas stosowania apiksabanu wyniosła 0,18% w skali roku. Stosowanie apiksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia z dowolnej tkanki lub narządu, co może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej [ChPL Eliquis].

**Interakcje farmakologiczne:** Apiksaban jest metabolizowany m.in. przez CYP3A4 i P-gp. EMA podkreśla, że jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów obu tych szlaków (np. ketokonazol, itrakonazol, rytanawir) może nawet podwoić stężenie apiksabanu i nie jest zalecane. Przeciwnie - silne induktory CYP3A4/P-gp (rifampicyna, fenobarbital, ziele dziurawca itd.) obniżają stężenie leku o ok. 50% i wiążą się z niższą skutecznością oraz paradoksalnie większym ryzykiem krwawienia. W takich przypadkach EMA radzi ostrożność -

w leczeniu zakrzepów (DVT/PE) apiksabanu nie należy stosować z silnymi induktorami (może być nieskuteczny) [ChPL Eliquis].

**Leczenie skojarzone z innymi lekami:** EMA ostrzega przed jednoczesnym podawaniem apiksabanu z lekami wpływającymi na krzepliwość - antykoagulantami, lekami przeciwplatekowymi i NLPZ. W SmPC (ang. Summary of Product Characteristics) jednoznacznie zaznaczono, że „stosowanie apiksabanu z lekami przeciwplatekowymi zwiększa ryzyko krwawienia”. Np. w badaniach ASA podwyższało roczną częstość dużych krwotoków z 1,8% do 3,4% u chorych z migotaniem przedsionków. EMA zaleca zatem indywidualną ocenę korzyści i ryzyka u pacjentów wymagających dodatkowej terapii przeciwplatekowej lub stosujących NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) i SSRI/SNRI (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors/ Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors*). Po operacjach powinno się unikać innych leków przeciwplatekowych podczas leczenia apiksabanem [ChPL Eliquis].

**Pacjenci w podeszłym wieku:** Dane EMA wskazują, że u osób starszych (>75 r.ż.) ryzyko krwawień jest większe. Przegląd danych obserwacyjnych (Europejskie bazy danych) wykazał wyższy odsetek zdarzeń krwotocznych u pacjentów w podeszłym wieku, jednak bez potrzeby natychmiastowej zmiany dawkowania - EMA uznała, że bilans korzyści/ryzyka pozostaje korzystny, chociaż zaleciła producentom dalsze badania tej populacji [EMA DOAC].

**Leczenie skojarzone z innymi lekami:** EMA ostrzega przed jednoczesnym podawaniem apiksabanu z lekami wpływającymi na krzepliwość - antykoagulantami, lekami przeciwplatekowymi i NLPZ. W SmPC jednoznacznie zaznaczono, że „stosowanie apiksabanu z lekami przeciwplatekowymi zwiększa ryzyko krwawienia”. Np. w badaniach ASA podwyższało roczną częstość dużych krwotoków z 1,8% do 3,4% u chorych z migotaniem przedsionków. EMA zaleca zatem indywidualną ocenę korzyści i ryzyka u pacjentów wymagających dodatkowej terapii przeciwplatekowej lub stosujących NLPZ i SSRI/SNRI. Po operacjach powinno się unikać innych leków przeciwplatekowych podczas leczenia apiksabanem [ChPL Eliquis].

**Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), data ostatniego wyszukiwania: 24.02.2026 r.**

Dostęp: <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/nie-zaleca-si%C4%99-stosowania-apiksabanu-eliquis-eteksylanu-dabigatranu-pradaxa-edoksabanu-lixianaroteas>

Nie zaleca się stosowania apiksabanu (Eliquis), eteksylanu dabigatranu (Pradaxa), edoksabanu (Lixiana/Roteas), rywaroksabanu (Xarelto) u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym (APS) z powodu możliwego zwiększonego ryzyka nawrotów zdarzeń zakrzepowych.

**Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), data ostatniego wyszukiwania: 24.02.2026 r.**

Brak odrębnych komunikatów dotyczących apiksabanu.

**Lareb, data ostatniego wyszukiwania: 24.02.2026 r.**

Dostęp: <https://www.lareb.nl/databank-zoeken?formGroup=&atc=B01AF02&lang=en&drug=APIXABAN>

Układ oddechowy i klatka piersiowa: 88

Układ krwiotwórczy i limfatyczny: 18

Naczynia krwionośne: 77

Układ hormonalny: 1

Serce: 34

Skóra i tkanka podskórna: 237

Układ odpornościowy: 6

Zakażenia i choroby pasożytnicze: 6

Zatrucia i urazy: 44

Wątroba i drogi żółciowe: 4

Układ pokarmowy: 245

Nowotwory: 4

Nerki i drogi moczowe: 34

Oko: 51

Ucho i narząd równowagi: 27

Kwestie dotyczące produktu: 34

Psychiczne: 79

Mięśnie, stawy i tkanka łączna: 119

Wyniki badań i testów: 52

Miejsce podania i ciało ogólnie: 229

Odżywianie i metabolizm: 16

Układ rozrodczy i piersi: 19

Układ nerwowy: 323

**Brytyjska agencja ds. regulacji leków (MHRA)**, data ostatniego wyszukiwania: 24.02.2026 r.

[Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/new-oral-anticoagulants-apixaban-eliquis-dabigatran-pradaxa-and-rivaroxaban-xarelto>]

Krwawienie jest częstym działaniem niepożądanym wszystkich antykoagulantów. Stosowanie apiksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobami powodującymi znaczne ryzyko ciężkiego krwawienia oraz u pacjentów dotyczących jednoczesnego stosowania innych leków przeciwzakrzepowych.

Poniższe przeciwwskazania dotyczą obecnie wszystkich dawek i wskazań:



- zmiana chorobowa lub stan uznawany za istotny czynnik ryzyka ciężkiego krwawienia. Może to obejmować:
  - aktualne lub niedawne owrzodzenie przewodu pokarmowego,
  - obecność nowotworu złośliwego o wysokim ryzyku krwawienia,
  - niedawne urazy mózgu lub rdzenia kręgowego,
  - niedawny zabieg neurochirurgiczny, kręgosłupowy lub okulistyczny,
  - niedawne krwawienie śródczaszkowe,
  - znane lub podejrzewane żylaki przetyku,
  - malformacje tętniczo-żylne,
  - tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu;
- jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym środkiem przeciwzakrzepowym – np.:
  - niefrakcjonowaną heparyną,
  - heparyną drobnocząsteczkową (taką jak enoksaparyna lub dalteparyna),
  - pochodnymi heparyny (takimi jak fondaparynuks),
  - doustnymi antykoagulantami (takimi jak warfaryna).

Wyjątki stanowią: zmiana terapii z lub na dany lek, lub sytuacja, gdy niefrakcjonowana heparyna jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności cewnika żylnego lub tętniczego.

Dodatkowe porady i informacje dla pracowników ochrony zdrowia:

- szczególną ostrożność należy zachować przy podejmowaniu decyzji o przepisaniu apiksabanu pacjentom z innymi schorzeniami, po zabiegach oraz przy jednoczesnym stosowaniu innych leków (np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwplatek), które mogą zwiększać ryzyko ciężkiego krwawienia,
- należy zwracać uwagę na czynność nerek – upośledzenie czynności nerek może stanowić przeciwwskazanie, zalecenie unikania stosowania leku lub konieczność zmniejszenia dawki.
- przed przepisaniem apiksabanu należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania, dawkowanie oraz ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, specyficzne dla każdego leku, a także indywidualne czynniki ryzyka krwawienia (np. czynność nerek).

## ADRReports

Patrz 5.1.2.

**Australijska Agencja ds. Bezpieczeństwa Leków (TGA)**, data ostatniego wyszukiwania: 24.02.2026 r.

[Dostęp: <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/oral-anticoagulants-can-cause-serious-kidney-damage-rare-circumstances>]

### *Nefropatia związana z leczeniem przeciwzakrzepowym (ARN)*

Po wprowadzeniu leków do obrotu zgłaszano przypadki nefropatii związanej z leczeniem przeciwzakrzepowym (ARN), które pojawiały się w trakcie stosowania antykoagulantów i objawiały się ostrym uszkodzeniem nerek.

U pacjentów z zaburzoną integralnością kłębuszków nerkowych lub z wywiadem chorób nerek może dojść do ostrego uszkodzenia nerek, prawdopodobnie w związku z epizodami nadmiernej antykoagulacji i krwimoczem. Kilka przypadków odnotowano również u pacjentów bez wcześniejszych chorób nerek.

Zaleca się ściśle monitorowanie, w tym ocenę czynności nerek, u pacjentów z nadmierną antykoagulacją, upośledzoną czynnością nerek oraz krwimoczem (również mikroskopowym).

## Aneks 15. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Tab. 66. Wyniki porównań bezpośrednich z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa (zmienne binarne).

| Punkt końcowy                   | Badanie                                  | Interwencja<br>n/N (%) | Komparator<br>n/N (%) | OR                      |              | RD                           |              | NNTH<br>(95% CI)                                |
|---------------------------------|------------------------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------|------------------------------|--------------|-------------------------------------------------|
|                                 |                                          |                        |                       | OR<br>(95%<br>CI)       | Wartość<br>p | RD<br>(95%<br>CI)            | Wartość<br>p |                                                 |
| Udar lub zator systemowy        | ARISTOTLE<br>(apiksaban vs warfaryna)    | 212/9120<br>(2,3%)     | 265/9081<br>(2,9%)    | 0,79<br>(0,66;<br>0,95) | 0,0124       | -0,01 (-<br>0,01;<br>0,00)   | 0,012        | 168,46<br>NNTH<br>(94,53;<br>772,72)<br>NNTH    |
|                                 | RE-LY<br>(dabigatran vs warfaryna)       | 134/6076<br>(2,2%)     | 199/6022<br>(3,3%)    | 0,66<br>(0,53;<br>0,82) | 0,0002       | -0,01 (-<br>0,02; -<br>0,01) | 0,000        | 90,98<br>NNTH<br>(59,44;<br>193,84)<br>NNTH     |
|                                 | ROCKET AF<br>(rywaroksaban vs warfaryna) | 188/6958<br>(2,7%)     | 241/7004<br>(3,4%)    | 0,78<br>(0,64;<br>0,95) | 0,0116       | -0,01 (-<br>0,01;<br>0,00)   | 0,011        | 135,32<br>NNTH<br>(76,27;<br>599,54)<br>NNTH    |
| Zawał mięśnia sercowego         | ARISTOTLE<br>(apiksaban vs warfaryna)    | 90/9120<br>(1,0%)      | 102/9081<br>(1,1%)    | 0,88<br>(0,66;<br>1,17) | 0,3682       | 0,00<br>(0,00;<br>0,00)      | 0,368        | -                                               |
|                                 | RE-LY<br>(dabigatran vs warfaryna)       | 89/6076<br>(1,5%)      | 63/6022<br>(1,0%)     | 1,41<br>(1,02;<br>1,95) | 0,0397       | 0,00<br>(0,00;<br>0,01)      | 0,039        | 238,88<br>NNTH<br>(122,67;<br>4543,12)<br>NNTH  |
|                                 | ROCKET AF<br>(rywaroksaban vs warfaryna) | 101/7061<br>(1,4%)     | 126/7082<br>(1,8%)    | 0,80<br>(0,62;<br>1,04) | 0,0996       | 0,00 (-<br>0,01;<br>0,00)    | 0,099        | -                                               |
| Zgon z jakiegokolwiek przyczyny | ARISTOTLE<br>(apiksaban vs warfaryna)    | 603/9120<br>(6,6%)     | 669/9081<br>(7,4%)    | 0,89<br>(0,79;<br>1,00) | 0,0458       | -0,01 (-<br>0,01;<br>0,00)   | 0,046        | 132,42<br>NNTH<br>(66,85;<br>6951,32)<br>NNTH   |
|                                 | RE-LY<br>(dabigatran vs warfaryna)       | 438/6076<br>(7,2%)     | 487/6022<br>(8,1%)    | 0,88<br>(0,77;<br>1,01) | 0,0692       | -0,01 (-<br>0,02;<br>0,00)   | 0,069        | -                                               |
|                                 | ROCKET AF<br>(rywaroksaban vs warfaryna) | 208/7061<br>(2,9%)     | 250/7082<br>(3,5%)    | 0,83<br>(0,69;<br>1,00) | 0,0500       | -0,01 (-<br>0,01;<br>0,00)   | 0,050        | 171,14<br>NNTH<br>(85,64;<br>101180,66)<br>NNTH |
| Poważne krwawienie              | ARISTOTLE<br>(apiksaban vs warfaryna)    | 327/9088<br>(3,6%)     | 462/9052<br>(5,1%)    | 0,69<br>(0,60;<br>0,80) | 0,0000       | -0,02 (-<br>0,02; -<br>0,01) | 0,000        | 66,41<br>NNTH<br>(47,64;<br>109,62)<br>NNTH     |
|                                 | RE-LY<br>(dabigatran vs warfaryna)       | 375/6076<br>(6,2%)     | 397/6022<br>(6,6%)    | 0,93<br>(0,81;<br>1,08) | 0,3440       | 0,00 (-<br>0,01;<br>0,00)    | 0,344        | -                                               |
|                                 | ROCKET AF<br>(rywaroksaban vs warfaryna) | 395/7111<br>(5,6%)     | 386/7125<br>(5,4%)    | 1,03<br>(0,89;<br>1,19) | 0,7192       | 0,00 (-<br>0,01;<br>0,01)    | 0,719        | -                                               |

| Punkt końcowy                                                         | Badanie                                     | Interwencja<br>n/N (%) | Komparator<br>n/N (%) | OR                      |              | RD                      |              | NNTH<br>(95% CI) |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|------------------|
|                                                                       |                                             |                        |                       | OR<br>(95%<br>CI)       | Wartość<br>p | RD<br>(95%<br>CI)       | Wartość<br>p |                  |
| ALT lub AST ><br>3 × GGN oraz<br>bilirubina<br>całkowita > 2 ×<br>GGN | ARISTOTLE<br>(apiksaban vs<br>warfaryna)    | 30/8788<br>(0,3%)      | 31/8756<br>(0,4%)     | 0,96<br>(0,58;<br>1,59) | 0,8867       | 0,00<br>(0,00;<br>0,00) | 0,887        | -                |
|                                                                       | RE-LY<br>(dabigatran vs<br>warfaryna)       | 13/6076<br>(0,2%)      | 21/6022<br>(0,3%)     | 0,61<br>(0,31;<br>1,22) | 0,1657       | 0,00<br>(0,00;<br>0,00) | 0,162        | -                |
|                                                                       | ROCKET AF<br>(rywaroksaban<br>vs warfaryna) | 33/7111<br>(0,5%)      | 35/7125<br>(0,5%)     | 0,94<br>(0,59;<br>1,52) | 0,8142       | 0,00<br>(0,00;<br>0,00) | 0,814        | -                |

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*).

# Spis rysunków

|                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania dla wnioskowanego preparatu (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA. ....  | 15  |
| Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (badania efektywności praktycznej) – diagram PRISMA. ....                   | 17  |
| Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA. ....                                 | 20  |
| Rys. 4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane - badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo..... | 57  |
| Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo. ....                                   | 137 |

# Spis tabel

|                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tab. 1. Podsumowanie wyników (GRADE SoF).....                                                                                                             | 5  |
| Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....                                                                                                        | 7  |
| Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. ....                                                                            | 9  |
| Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. ....                                                                           | 9  |
| Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.....                                                                | 10 |
| Tab. 6. Opracowania wtórne. ....                                                                                                                          | 21 |
| Tab. 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy. ....                                                                                        | 48 |
| Tab.8. Udar lub zator systemowy - apiksaban vs dabigatran. ....                                                                                           | 61 |
| Tab.9. Zawał mięśnia sercowego - apiksaban vs dabigatran.....                                                                                             | 62 |
| Tab.10. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny - apiksaban vs dabigatran.....                                                                                    | 62 |
| Tab. 11 Udar lub zator systemowy - apiksaban vs rywaroksaban. ....                                                                                        | 62 |
| Tab. 12. Zawał mięśnia sercowego - apiksaban vs rywaroksaban. ....                                                                                        | 63 |
| Tab. 13. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny - apiksaban vs rywaroksaban. ....                                                                                | 63 |
| Tab. 14. Poważne krwawienie - apiksaban vs dabigatran. ....                                                                                               | 63 |
| Tab. 15. ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN - apiksaban vs dabigatran.....                                                         | 64 |
| Tab. 16. Poważne krwawienie - apiksaban vs rywaroksaban.....                                                                                              | 64 |
| Tab. 17. ALT lub AST > 3 × GGN oraz bilirubina całkowita > 2 × GGN - apiksaban vs rywaroksaban. ....                                                      | 64 |
| Tab. 18. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 24.02.2026) [ <i>adrreports.eu</i> ]. ....       | 65 |
| Tab. 19. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 24.02.2026) [ <i>vigiaccess.org</i> ].....   | 66 |
| Tab. 20. Charakterystyka badań uwzględnionych z zakresu efektywności praktycznej. ....                                                                    | 68 |
| Tab. 21. Wyniki analizy skuteczności praktycznej w zakresie udaru/SE dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran.....                           | 75 |
| Tab. 22. Wyniki analizy skuteczności praktycznej w zakresie udaru niedokrwienego/krwotocznego dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran. .... | 76 |
| Tab. 23. Wyniki analizy skuteczności praktycznej w zakresie udaru niedokrwienego dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran. ....              | 77 |
| Tab. 24. Wyniki analizy skuteczności praktycznej w zakresie udaru krwotocznego dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran. ....                | 78 |
| Tab. 25. Wyniki analizy skuteczności praktycznej w zakresie zatorowości systemowej dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran. ....            | 78 |
| Tab. 26. Wyniki analizy skuteczności praktycznej w zakresie złożonego punktu końcowego dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran. ....        | 79 |

|                                                                                                                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tab. 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie punktu końcowego - poważne krwawienie dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran.....                    | 81  |
| Tab. 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie punktu końcowego krwawienia z przewodu pokarmowego dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran. ....      | 83  |
| Tab. 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie punktu końcowego krwawienia wewnętrznych dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran. ....                | 84  |
| Tab. 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie punktu końcowego krwawienia ogółem dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran.....                       | 85  |
| Tab. 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie punktu końcowego - zgon z dowolnej przyczyny dla porównania apiksaban vs rywaroksaban i dabigatran.....             | 86  |
| Tab. 32. Podsumowanie wyników - zmienne kategoryczne, apiksaban vs dabigatran. ....                                                                                   | 89  |
| Tab. 33 Podsumowanie wyników - zmienne kategoryczne, apiksaban vs rywaroksaban.....                                                                                   | 90  |
| Tab. 34. Ocena siły dowodów (GRADE evidence profile). ....                                                                                                            | 93  |
| Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 20.02.2026 r. ....                                                                        | 95  |
| Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 20.02.2026 r. ....                                                                        | 95  |
| Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 20.02.2026 r. ....                                                                                  | 96  |
| Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 19.02.2026 r. ....                                                           | 97  |
| Tab. 39. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 19.02.2026 r. ....                                                           | 97  |
| Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 19.02.2026 r. ....                                                                     | 98  |
| Tab.41. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 23.02.2026 r. ....                                                                        | 98  |
| Tab. 42. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 23.02.2026 r. ....                                                                       | 99  |
| Tab. 43. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 23.02.2026 r. ....                                                                                 | 99  |
| Tab. 44. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne. ....                                                                                                        | 100 |
| Tab. 45. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej.....                                                                                          | 100 |
| Tab. 46. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne. ....                                                                                                       | 102 |
| Tab. 47. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne. ....                                                                                                       | 104 |
| Tab. 48. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.....                                                                                         | 108 |
| Tab. 49. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. ....                                                                                                      | 110 |
| Tab. 50. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. .... | 119 |

|                                                                                                                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tab. 51. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie <a href="http://clinicaltrialsregister.eu">clinicaltrialsregister.eu</a> ..... | 121 |
| Tab. 52. Kryteria włączenia i wykluczenia. ....                                                                                                                                                                             | 122 |
| Tab. 53. Wyjściowe dane demograficzne.....                                                                                                                                                                                  | 129 |
| Tab. 54. Wyjściowe dane demograficzne c.d. ....                                                                                                                                                                             | 129 |
| Tab. 55. Wyjściowe dane demograficzne c.d.2.....                                                                                                                                                                            | 130 |
| Tab. 56. Wyjściowe dane demograficzne c.d.3.....                                                                                                                                                                            | 131 |
| Tab. 57. Przyczyny nieukończenia badania. ....                                                                                                                                                                              | 132 |
| Tab. 58. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....                                                                                                                                           | 133 |
| Tab. 59. Metodyka badań. ....                                                                                                                                                                                               | 135 |
| Tab. 60. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.....                                                                                                                                               | 138 |
| Tab. 61. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.....                                                                                                                                                                        | 142 |
| Tab. 62. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2 c.d.....                                                                                                                                                                    | 152 |
| Tab. 63. Arkusz oceny badania wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS).....                                                                                                                                                    | 163 |
| Tab. 64. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. ....                                                                                                                                                                    | 164 |
| Tab. 65. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. ....                                                                                                                                                                     | 164 |
| Tab. 66. Wyniki porównań bezpośrednich z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa (zmienne binarne). ....                                                                                                                      | 170 |



# Bibliografia

- Alexander 2013** Alexander JH, Levy E, Lawrence J, Hanna M, Waclawski AP, Wang J, Califf RM, Wallentin L, Granger CB. Documentation of study medication dispensing in a prospective large randomized clinical trial: experiences from the ARISTOTLE Trial. *Am Heart J*. 2013 Sep;166(3):559-65
- Alexander 2016** Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, Hijazi Z, Hohnloser SH, Ezekowitz JA, Halvorsen S, Hanna M, Commerford P, Ruzyllo W, Huber K, Al-Khatib SM, Granger CB, Wallentin L; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016 Sep 1;1(6):673-81
- Alexander 2019** Alexander KP, Brouwer MA, Mulder H, Vinereanu D, Lopes RD, Proietti M, Al-Khatib SM, Hijazi Z, Halvorsen S, Hylek EM, Verheugt FWA, Alexander JH, Wallentin L, Granger CB; ARISTOTLE Investigators. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J*. 2019 Feb;208:123-131
- Alpesh 2015** Amin N Alpesh, Allison Keshishian, Lin Xie, Onur Baser, Kwanza Price, Lien Vo, Prianka Singh, Amanda Bruno, Jack Mardekian, Wilson Tan, Shalabh Singhal, Chad Patel, Kevin Odell, Jeffrey Trocio; Early Comparison of Major Bleeding, Stroke and Associated Medical Costs Among Treatment-Naive Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients Initiating Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban or Warfarin. *Blood* 2015; 126 (23): 745. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.745.745>
- Antza 2019** Antza C, Doundoulakis I, Akrivos E, Economou F, Vazakidis P, Haidich AB, Kotsis V. Non-vitamin K oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: a network meta-analysis. *Scand Cardiovasc J*. 2019 Apr;53(2):48-54. doi: 10.1080/14017431.2019.1594353. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30896311.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- ARISTOTLE** Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerdas M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92
- Assiri 2013** Assiri A, Al-Majzoub O, Kanaan AO, Donovan JL, Silva M. Mixed treatment comparison meta-analysis of aspirin, warfarin, and new anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Ther*. 2013 Jul;35(7):967-984.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.05.011. PMID: 23870607.
- AUGUSTUS** Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18;380(16):1509-1524
- Avezum 2015** Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanan F, Gersh BJ, Hanna M, Pais P, Erol C, Diaz R, Bahit MC, Bartunek J, De Caterina R, Goto S, Ruzyllo W, Zhu J, Granger CB, Alexander JH. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in

- Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2015 Aug 25;132(8):624-32
- AWA Poltixa** [https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9389-227-2025-zlc,](https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9389-227-2025-zlc,dostep online: 2026.02.24)  
dostęp online: 2026.02.24.
- Bahit 2017** Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, Held C, Hanna M, Vinereanu D, Hylek EM, Verheugt F, Goto S, Alexander JH, Wallentin L, Granger CB. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2017 Apr;103(8):623-628
- Baker 2012** Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Sep 1;5(5):711-9. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966572. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22912382.
- Baskaran 2025** Baskaran G, Wang M, Razeghi G, Ma R, Park L, Tannu M, Devereaux PJ, McIntyre W, Healey J, Conen D. Abstract 4135791: Bleeding risk with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus single antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation*. 2024;150(Suppl\_1):4135791. doi:10.1161/circ.150.suppl\_1.4135791
- Buckley 2022** Buckley BJR, Lane DA, Calvert P, Zhang J, Gent D, Mullins CD, Dorian P, Kohsaka S, Hohnloser SH, Lip GYH. Effectiveness and Safety of Apixaban in over 3.9 Million People with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Jun 30;11(13):3788. doi: 10.3390/jcm11133788. PMID: 35807073; PMCID: PMC9267894.
- Cameron 2014** Cameron C, Coyle D, Richter T, Kelly S, Gauthier K, Steiner S, Carrier M, Coyle K, Bai A, Moulton K, Clifford T, Wells G. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open*. 2014 Jun 2;4(6):e004301. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004301. PMID: 24889848; PMCID: PMC4054633.
- Chan 2024** Chan YH, Chen SW, Chan CY, Chao TF. Comparative safety and effectiveness of non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: A network meta-analysis. *J Formos Med Assoc*. 2024 May;123(5):578-586. doi: 10.1016/j.jfma.2023.10.014. Epub 2023 Nov 22. PMID: 37996330.
- ChPL Eliquis** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_en.pdf#:~:text=The%20use%20of%20apixaban%20is,5%29%2C%20or%20gr eater%20in%20the](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf#:~:text=The%20use%20of%20apixaban%20is,5%29%2C%20or%20gr eater%20in%20the) dostęp online: 2026.02.24
- Christersson 2018** Christersson C, Wallentin L, Andersson U, Alexander JH, Alings M, De Caterina R, Gersh BJ, Granger CB, Halvorsen S, Hanna M, Huber K, Hylek EM, Lopes RD, Oh BH, Siegbahn A. Effect of apixaban compared with warfarin on coagulation markers in atrial fibrillation. *Heart*. 2019 Feb;105(3):235-242
- Cichewicz 2025** Cichewicz A, Jawla S, Zuchinali P, Akin-Fajiye M, Massierer D, Porto I, Garcia-Moll X. Real-world evidence comparing oral anticoagulants for NVAf in Europe: a systematic review and network meta-analysis. *Future Cardiol*. 2025 May;21(6):371-390.
- Cichewicz 2025** Cichewicz A, Jawla S, Zuchinali P, Akin-Fajiye M, Massierer D, Porto I, Garcia-Moll X. Real-world evidence comparing oral anticoagulants for NVAf in Europe: a systematic review and network meta-analysis. *Future Cardiol*. 2025 May;21(6):371-390. doi: 10.1080/14796678.2025.2484119. Epub 2025 Apr 2. PMID: 40172192; PMCID: PMC12026226.
- Cohen 2018** Cohen AT, Hill NR, Luo X, Masseria C, Abariga SA, Ashaye AO. A systematic review of network meta-analyses among patients with nonvalvular atrial fibrillation: A comparison of efficacy and safety following treatment with direct oral anticoagulants. *Int J Cardiol*. 2018 Oct 15;269:174-181. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.114. Epub 2018 Jun 30. PMID: 30037626.

- Collings 2018** Collings SL, Vannier-Moreau V, Johnson ME, Stynes G, Lefèvre C, Maguire A, Asmar J, Bizouard G, Duhot D, Mouquet F, Fauchier L. Initiation and continuation of oral anticoagulant prescriptions for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: A cohort study in primary care in France. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018 May;111(5):370-379
- Cowper 2017** Cowper PA, Sheng S, Lopes RD, Anstrom KJ, Stafford JA, Davidson-Ray L, Al-Khatib SM, Ansell J, Dorian P, Husted S, McMurray JJV, Steg PG, Alexander JH, Wallentin L, Granger CB, Mark DB. Economic Analysis of Apixaban Therapy for Patients With Atrial Fibrillation From a US Perspective: Results From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017 May 1;2(5):525-534
- Dalgaard 2019** Dalgaard F, Mulder H, Wojdyla DM, Lopes RD, Held C, Alexander JH, De Caterina R, Washam JB, Hylek EM, Garcia DA, Gersh BJ, Wallentin L, Granger CB, Al-Khatib SM. Patients With Atrial Fibrillation Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Oral Anticoagulants in the ARISTOTLE Trial. *Circulation.* 2020 Jan 7;141(1):10-20
- Deng 2020** Deng K, Cheng J, Rao S, Xu H, Li L, Gao Y. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020 Apr 7;7:107. doi: 10.3389/fmed.2020.00107. PMID: 32318577; PMCID: PMC7154089.
- Derosa 2023** Derosa G, Rizzo M, Brunetti ND, Raddino R, Gavazzoni M, Pasini G, Gaudio G, Maggi A, D'Angelo A, De Gennaro L, Maffioli P. ORal anticoagulants in diAbetic and Nondiabetic patients with nOn-valvular atrial fibrillation (ORGANON). *J Diabetes Complications.* 2023 Aug;37(8):108512
- Dogliotti 2014** Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart.* 2014 Mar;100(5):396-405. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304347. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24009224.
- Douros 2019** Douros A, Durand M, Doyle CM, Yoon S, Reynier P, Filion KB. Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Drug Saf.* 2019 Oct;42(10):1135-1148. doi: 10.1007/s40264-019-00842-1. PMID: 31175610.
- Durand 2020** Durand M, Schnitzer ME, Pang M, Carney G, Eltonsy S, Filion KB, Fisher A, Jun M, Kuo IF, Matteau A, Paterson JM, Quail J, Renoux C; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Effectiveness and safety among direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: A multi-database cohort study with meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Jun;87(6):2589-2601
- Easton 2012** Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, Alings M, Goto S, Lewis BS, Rosenqvist M, Hanna M, Mohan P, Alexander JH, Diener HC; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol.* 2012 Jun;11(6):503-11
- EMA DOAC** <https://www.ema.europa.eu/en/news/no-change-needed-use-direct-oral-anticoagulants-following-ema-funded-study#:~:text=already%20observed%20in%20clinical%20trials,to%20the%20authorised%20product%20information,dostęp%20online:2026.02.24>
- ENGAGE AF-TIMI 48** Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2093-104
- ENVISAGE-TAVI AF** Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, Möllmann H, Mehran R, López-Otero D, Nombela-Franco L, Moreno R, Nordbeck P, Thiele H, Lang I, Zamorano JL, Shawl F, Yamamoto M, Watanabe Y, Hayashida K, Hambrecht R, Meincke F, Vranckx P, Jin J, Boersma E, Rodés-Cabau J, Ohlmann P, Capranzano P, Kim HS, Pilgrim T, Anderson R, Baber U, Duggal A, Laeis P, Lanz H, Chen C, Valgimigli M, Velthkamp R,

- Saito S, Dangas GD; ENVISAGE-TAVI AF Investigators. Edoxaban versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR. *N Engl J Med*. 2021 Dec 2;385(23):2150-2160
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
- Flaker 2013** Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, Zhu J, Mohan P, Garcia D, Bartunek J, Vinereanu D, Husted S, Harjola VP, Rosenqvist M, Alexander JH, Granger CB; ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 25;63(11):1082-7
- Fu 2014** Fu W, Guo H, Guo J, Lin K, Wang H, Zhang Y, Wang Y, Shan Z. Relative efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation by network meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014 Dec;15(12):873-9. doi: 10.2459/JCM.0000000000000206. Erratum in: *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015 Feb;16(2):148. PMID: 25304034; PMCID: PMC4244213.
- Garcia 2013** Garcia DA, Wallentin L, Lopes RD, Thomas L, Alexander JH, Hylek EM, Ansell J, Hanna M, Lanas F, Flaker G, Commerford P, Xavier D, Vinereanu D, Yang H, Granger CB. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation according to prior warfarin use: results from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial. *Am Heart J*. 2013 Sep;166(3):549-58
- Garcia 2014** Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, Wojdyla DM, Thomas L, Hanna M, Al-Khatib SM, Dorian P, Ansell J, Commerford P, Flaker G, Lanas F, Vinereanu D, Xavier D, Hylek EM, Held C, Verheugt FW, Granger CB, Lopes RD. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood*. 2014 Dec 11;124(25):3692-8
- Garcia 2020** Garcia DA, Fisher DA, Mulder H, Wruck L, De Caterina R, Halvorsen S, Granger CB, Held C, Wallentin L, Alexander JH, Lopes RD. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with Apixaban or warfarin: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J*. 2020 Mar;221:1-8
- Goldstein 2019** Goldstein SA, Green J, Huber K, Wojdyla DM, Lopes RD, Alexander JH, Vinereanu D, Wallentin L, Granger CB, Al-Khatib SM. Characteristics and Outcomes of Atrial Fibrillation in Patients With Thyroid Disease (from the ARISTOTLE Trial). *Am J Cardiol*. 2019 Nov 1;124(9):1406-1412
- Goto 2018** Goto S, Merrill P, Wallentin L, Wojdyla DM, Hanna M, Avezum A, Easton JD, Harjola VP, Huber K, Lewis BS, Parkhomenko A, Zhu J, Granger CB, Lopes RD, Alexander JH. Antithrombotic therapy use and clinical outcomes following thrombo-embolic events in patients with atrial fibrillation: insights from ARISTOTLE. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018 Apr 1;4(2):75-81
- Granger 2011** Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92
- Guimarães 2019** Guimarães PO, Pokorney SD, Lopes RD, Wojdyla DM, Gersh BJ, Giczewska A, Carnicelli A, Lewis BS, Hanna M, Wallentin L, Vinereanu D, Alexander JH, Granger CB. Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation

and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair: Insights from the ARISTOTLE trial. *Clin Cardiol.* 2019 May;42(5):568-571

- Guo 2016** Guo L, Li S, Wang P, Zhong X, Hong Y. Comparative Efficacy of Clinical Events Prevention of Five Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation (A Network Meta-Analysis). *Am J Cardiol.* 2017 Feb 15;119(4):585-593. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.11.006. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27989309.
- Held 2014** Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, Thomas L, Al-Khalidi H, Alings M, Xavier D, Ansell J, Goto S, Ruzyllo W, Rosenqvist M, Verheugt FW, Zhu J, Granger CB, Wallentin L. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2015 May 21;36(20):1264-72
- Hijazi 2013** Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Granger CB, Alexander JH, Atar D, Gersh BJ, Mohan P, Harjola VP, Horowitz J, Husted S, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Wallentin L; ARISTOTLE Investigators. High-sensitivity troponin I for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation.* 2014 Feb 11;129(6):625-34
- Hijazi 2013 B** Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Alexander JH, Atar D, Gersh BJ, Hanna M, Harjola VP, Horowitz JD, Husted S, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Granger CB; ARISTOTLE Investigators. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jan 7-14;63(1):52-61
- Hijazi 2013 C** Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, Gersh BJ, Hanna M, Hohnloser S, Horowitz J, Huber K, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Granger CB. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jun 4;61(22):2274-84
- Hijazi 2015** Hijazi Z, Siegbahn A, Andersson U, Lindahl B, Granger CB, Alexander JH, Atar D, Gersh BJ, Hanna M, Harjola VP, Horowitz J, Husted S, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Wallentin L. Comparison of cardiac troponins I and T measured with high-sensitivity methods for evaluation of prognosis in atrial fibrillation: an ARISTOTLE substudy. *Clin Chem.* 2015 Feb;61(2):368-78
- Hijazi 2016** Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, Parkhomenko A, López-Sendón JL, Lopes RD, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016 Jul 1;1(4):451-60
- Hijazi 2016 B** Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet.* 2016 Jun 4;387(10035):2302-2311
- Hijazi 2016 C** Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Oldgren J, Siegbahn A, Stewart RA, White HD, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016 May 21;37(20):1582-90
- Hijazi 2016 D** Hijazi Z, Aulin J, Andersson U, Alexander JH, Gersh B, Granger CB, Hanna M, Horowitz J, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Wallentin L; ARISTOTLE Investigators. Biomarkers of inflammation and risk of cardiovascular events in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2016 Apr;102(7):508-17

- Hijazi 2017** Hijazi Z, Lindahl B, Oldgren J, Andersson U, Lindbäck J, Granger CB, Alexander JH, Gersh BJ, Hanna M, Harjola VP, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Wallentin L. Repeated Measurements of Cardiac Biomarkers in Atrial Fibrillation and Validation of the ABC Stroke Score Over Time. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jun 23;6(6):e004851
- Hijazi 2018** Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Yusuf S, Granger CB, Siegbahn A, Wallentin L; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J.* 2018 Feb 7;39(6):477-485
- Hijazi 2020** Hijazi Z, Wallentin L, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Granger CB, Lopes RD, Pol T, Yusuf S, Oldgren J, Siegbahn A. Screening of Multiple Biomarkers Associated With Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020 Dec 15;9(24):e018984
- Hijazi 2020 B** Hijazi Z, Granger CB, Hohnloser SH, Westerbergh J, Lindbäck J, Alexander JH, Keltai M, Parkhomenko A, López-Sendón JL, Lopes RD, Siegbahn A, Wallentin L. Association of Different Estimates of Renal Function With Cardiovascular Mortality and Bleeding in Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020 Sep 15;9(18):e017155
- Hijazi 2023** Hijazi Z, Lindbäck J, Oldgren J, Benz AP, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Granger CB, Lopes RD, Siegbahn A, Wallentin L. Individual net clinical outcome with oral anticoagulation in atrial fibrillation using the ABC-AF risk scores. *Am Heart J.* 2023 Jul;261:55-63
- Hohnloser 2019** Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, Wojdyla DM, Ezekowitz JA, Hanna M, Atar D, Hijazi Z, Bahit MC, Al-Khatib SM, Lopez-Sendon JL, Wallentin L, Granger CB, Lopes RD. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight. *Circulation.* 2019 May 14;139(20):2292-2300
- Horowitz 2018** Horowitz JD, De Caterina R, Heresztyn T, Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, Steg PG, Hylek EM, Mohan P, Hanna M, Jansky P, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE Investigators. Asymmetric and Symmetric Dimethylarginine Predict Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: An ARISTOTLE Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Aug 14;72(7):721-733
- Hu 2017** Hu PT, Lopes RD, Stevens SR, Wallentin L, Thomas L, Alexander JH, Hanna M, Lewis BS, Verheugt FW, Granger CB, Jones WS. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Peripheral Artery Disease: Insights From the ARISTOTLE Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jan 17;6(1):e004699
- Jaspers 2016** Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, Thomas L, Lopes RD, Washam JB, Lanus F, Xavier D, Husted S, Wallentin L, Alexander JH, Granger CB, Verheugt FW. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ.* 2016 Jun 15;353:i2868
- Jin 2020** Jin H, Zhu K, Wang L, Zhou W, Zhi H. Efficacy and safety of non-vitamin K anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: A network meta-analysis. *Thromb Res.* 2020 Dec;196:109-119. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.021. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32861151.
- Jin 2021** Jin H, Zhu K, Wang L, Zhi H. A network meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Acta Cardiol.* 2021 Nov;76(9):960-969
- Johnson 2016** Johnson ME, Lefèvre C, Collings SL, Evans D, Kloss S, Ridha E, Maguire A. Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care. *BMJ Open.* 2016 Sep 26;6(9):e011471
- J-ROCKET AF** Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, Izumi T, Koretsune Y, Kajikawa M, Kato M, Ueda H, Iwamoto K, Tajiri M; J-ROCKET AF study

- investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study -. *Circ J.* 2012;76(9):2104-11
- Katsanos 2016** Katsanos AH, Mavridis D, Parissis J, Deftereos S, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Chondrogianni M, Safouris A, Filippatou A, Voumvourakis K, Triantafyllou N, Ellul J, Karapanayiotides T, Giannopoulos S, Alexandrov AW, Alexandrov AV, Tsivgoulis G. Novel oral anticoagulants for the secondary prevention of cerebral ischemia: a network meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016 Sep;9(5):359-68. doi: 10.1177/1756285616659411. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27582891; PMCID: PMC4994786.
- Kopin 2018** Kopin D, Jones WS, Sherwood MW, Wojdyla DM, Wallentin L, Lewis BS, Verheugt FWA, Vinereanu D, Bahit MC, Halvorsen S, Huber K, Parkhomenko A, Granger CB, Lopes RD, Alexander JH. Percutaneous coronary intervention and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J.* 2018 Mar;197:133-141
- Lee 2022** Lee MY, Han S, Bang OY, On YK, Jang SW, Han S, Ryu J, Park YJ, Kang S, Suh HS, Kim YH. Drug Utilization Pattern of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *Adv Ther.* 2022 Jul;39(7):3112-3130
- Li 2018** Li X, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, Luo X, Mardekian J, Friend K, Nadkarni A, Pan X, Lip GYH, Deitelzweig S. Apixaban 5 and 2.5 mg twice-daily versus warfarin for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation patients: Comparative effectiveness and safety evaluated using a propensity-score-matched approach. *PLoS One.* 2018 Jan 26;13(1):e0191722
- Li 2019** Li G, Lip GYH, Holbrook A, Chang Y, Larsen TB, Sun X, Tang J, Mbuagbaw L, Witt DM, Crowther M, Thabane L, Levine MAH. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2019 Feb;34(2):173-190. doi: 10.1007/s10654-018-0415-7. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29948370.
- Lin 2015** Lin L, Lim WS, Zhou HJ, Khoo AL, Tan KT, Chew AP, Foo D, Chin JJ, Lim BP. Clinical and Safety Outcomes of Oral Antithrombotics for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2015 Dec;16(12):1103.e1-19. doi: 10.1016/j.jamda.2015.09.008. Epub 2015 Oct 31. PMID: 26527225.
- Lin 2023** Lin DS, Lo HY, Huang KC, Lin TT, Lee JK. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2023 Dec 5;12(23):e030380. doi: 10.1161/JAHA.123.030380. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38014696; PMCID: PMC10727327.
- Lip 2018** Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, Luo X, Mardekian J, Friend K, Nadkarni A, Pan X, Baser O, Deitelzweig S. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke.* 2018 Dec;49(12):2933-2944
- Lip 2020** Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, Li X, Dhamane AD, Luo X, Balachander N, Rosenblatt L, Mardekian J, Nadkarni A, Pan X, Di Fusco M, Garcia Reeves AB, Yuce H, Deitelzweig SB. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2020 May;95(5):929-943
- Liu 2020 PRISMA** Liu X, Huang M, Ye C, Zeng J, Zeng C, Ma J. The role of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 2;99(27):e21025. doi: 10.1097/MD.00000000000021025. PMID: 32629725; PMCID: PMC7337535.
- Lopes 2012** Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC, De Caterina R, Dorian P, Easton JD, Erol C, Ezekowitz JA, Gersh BJ, Granger CB, Hohnloser SH,

- Horowitz J, Hylek EM, McMurray JJ, Mohan P, Vinereanu D, Alexander JH. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Nov 17;380(9855):1749-58
- Lopes 2017** Lopes RD, Guimarães PO, Kolls BJ, Wojdyla DM, Bushnell CD, Hanna M, Easton JD, Thomas L, Wallentin L, Al-Khatib SM, Held C, Gabriel Melo de Barros E Silva P, Alexander JH, Granger CB, Diener HC. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy. *Blood*. 2017 Jun 1;129(22):2980-2987
- Lopez-Lopez 2017** López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, Davies PA, Boudalia PN, Bryden PA, Welton NJ, Hollingworth W, Caldwell DM, Savović J, Dias S, Salisbury C, Eaton D, Stephens-Boal A, Sofat R. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017 Nov 28;359:j5058. doi: 10.1136/bmj.j5058. Erratum in: *BMJ*. 2017 Dec 4;359:j5631. doi: 10.1136/bmj.j5631. Erratum in: *BMJ*. 2018 May 23;361:k2295. doi: 10.1136/bmj.k2295. PMID: 29183961; PMCID: PMC5704695.
- Ma 2023** Ma F, Xu W, Chen J, Zhang J. Non-major bleeding risk of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for stroke prevention with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023 Aug;79(8):1013-1022
- Mai 2025** Duy Mai T, Ho THQ, Hoang SV, Nguyen HTT, Pandian J, Nguyen TV, Vu KT, Tran GS, Dao VP, Tran MC, Pham HM. Comparative Analysis of the Net Clinical Benefit of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur Cardiol*. 2025 May 9;20:e13. doi: 10.15420/eur.2025.07. PMID: 40395561; PMCID: PMC12090073.
- McMurray 2013** McMurray JJ, Ezekowitz JA, Lewis BS, Gersh BJ, van Diepen S, Amerena J, Bartunek J, Commerford P, Oh BH, Harjola VP, Al-Khatib SM, Hanna M, Alexander JH, Lopes RD, Wojdyla DM, Wallentin L, Granger CB; ARISTOTLE Committees and Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail*. 2013 May;6(3):451-60
- Miller 2012** Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012 Aug 1;110(3):453-60. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.049. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22537354.
- Mitchell 2013** Mitchell SA, Simon TA, Raza S, Jakouloff D, Orme ME, Lockhart I, Drost P. The efficacy and safety of oral anticoagulants in warfarin-suitable patients with nonvalvular atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013 Nov-Dec;19(6):619-31. doi: 10.1177/1076029613486539. Epub 2013 May 22. PMID: 23698729.
- Morimoto 2015** Morimoto T, Crawford B, Wada K, Ueda S. Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies. *J Cardiol*. 2015 Dec;66(6):466-74. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.018. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26162944.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>
- Oldgren 2016** Oldgren J, Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Granger CB, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L; RE-LY and ARISTOTLE Investigators. Performance and Validation of a Novel



- Biomarker-Based Stroke Risk Score for Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2016 Nov 29;134(22):1697-1707
- Pol 2018** Pol T, Held C, Westerbergh J, Lindbäck J, Alexander JH, Alings M, Erol C, Goto S, Halvorsen S, Huber K, Hanna M, Lopes RD, Ruzyllo W, Granger CB, Hijazi Z. Dyslipidemia and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Therapy: Insights From the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2018 Feb 1;7(3):e007444
- Pol 2021** Pol T, Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Bahit MC, De Caterina R, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Gersh BJ, Granger CB, Hylek EM, Lopes R, Siegbahn A, Wallentin L. Evaluation of the prognostic value of GDF-15, ABC-AF-bleeding score and ABC-AF-death score in patients with atrial fibrillation across different geographical areas. *Open Heart*. 2021 Mar;8(1):e001471
- Pol 2022** Pol T, Hijazi Z, Lindbäck J, Oldgren J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Granger CB, Lopes RD, Yusuf S, Siegbahn A, Wallentin L. Using multimarker screening to identify biomarkers associated with cardiovascular death in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2022 Jul 20;118(9):2112-2123
- PRISMA 2020** <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram> [Dostęp: 05.11.2025]
- Rao 2015** Rao MP, Halvorsen S, Wojdyla D, Thomas L, Alexander JH, Hylek EM, Hanna M, Bahit MC, Lopes RD, De Caterina R, Erol C, Goto S, Lanis F, Lewis BS, Husted S, Gersh BJ, Wallentin L, Granger CB; Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Steering Committee and Investigators. Blood Pressure Control and Risk of Stroke or Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation: Results From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2015 Dec 1;4(12):e002015
- Rao 2018** Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, Alexander JH, Atar D, Hylek EM, Hanna M, Wallentin L, Lopes RD, Gersh BJ, Granger CB; Apixaban for Reduction in Stroke Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med*. 2018 Mar;131(3):269-275.e2
- RE-LY** Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51
- ROCKET AF** Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91
- Røsjø 2020** Røsjø H, Hijazi Z, Omland T, Westerbergh J, Lyngbakken MN, Alexander JH, Gersh BJ, Granger CB, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Wallentin L. Cardiac troponin is associated with cardiac outcomes in men and women with atrial fibrillation, insights from the ARISTOTLE trial. *J Intern Med*. 2020 Aug;288(2):248-259
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Sadlon 2016** Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly*. 2016 Sep 28;146:w14356. doi: 10.4414/smw.2016.14356. PMID: 27683276.

- Sandhu 2018** Sandhu RK, Ezekowitz JA, Hijazi Z, Westerbergh J, Aulin J, Alexander JH, Granger CB, Halvorsen S, Hanna MS, Lopes RD, Siegbahn A, Wallentin L. Obesity paradox on outcome in atrial fibrillation maintained even considering the prognostic influence of biomarkers: insights from the ARISTOTLE trial. *Open Heart*. 2018 Nov 1;5(2):e000908
- Sardar 2013** Sardar P, Chatterjee S, Wu WC, Lichstein E, Ghosh J, Aikat S, Mukherjee D. New oral anticoagulants are not superior to warfarin in secondary prevention of stroke or transient ischemic attacks, but lower the risk of intracranial bleeding: insights from a meta-analysis and indirect treatment comparisons. *PLoS One*. 2013 Oct 25;8(10):e77694. doi: 10.1371/journal.pone.0077694. PMID: 24204920; PMCID: PMC3808395.
- Sharma 2018** Sharma A, Hijazi Z, Andersson U, Al-Khatib SM, Lopes RD, Alexander JH, Held C, Hylek EM, Leonardi S, Hanna M, Ezekowitz JA, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Use of Biomarkers to Predict Specific Causes of Death in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018 Oct 16;138(16):1666-1676
- Srivastava 2025** Srivastava M, Gulia A, Patel KK, Upadhyay AD, Vibha D, i Kumar P. „Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: A network metaanalysis of randomized trials.” *Indian Heart J (India)*, advance online publication, 2025.<https://doi.org/10.1016/j.ihj.2025.12.002>.
- Stanifer 2020** Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, Hohnloser SH, Wojdyla DM, Garonzik S, Byon W, Hijazi Z, Lopes RD, Alexander JH, Wallentin L, Granger CB. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020 Apr 28;141(17):1384-1392
- Tawfik 2016** Tawfik A, Bielecki JM, Krahn M, Dorian P, Hoch JS, Boon H, Husereau D, Pechlivanoglou P. Systematic review and network meta-analysis of stroke prevention treatments in patients with atrial fibrillation. *Clin Pharmacol*. 2016 Aug 11;8:93-107. doi: 10.2147/CPAA.S105165. PMID: 27570467; PMCID: PMC4986689.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Vinereanu 2015** Vinereanu D, Stevens SR, Alexander JH, Al-Khatib SM, Avezum A, Bahit MC, Granger CB, Lopes RD, Halvorsen S, Hanna M, Husted S, Hylek EM, Mărgulescu AD, Wallentin L, Atar D. Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation according to sex during anticoagulation with apixaban or warfarin: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015 Dec 7;36(46):3268-75
- Vinereanu 2017** Vinereanu D, Lopes RD, Mulder H, Gersh BJ, Hanna M, de Barros E Silva PGM, Atar D, Wallentin L, Granger CB, Alexander JH; ARISTOTLE Investigators. Echocardiographic Risk Factors for Stroke and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Apixaban or Warfarin. *Stroke*. 2017 Dec;48(12):3266-3273
- Vinereanu 2018** Vinereanu D, Wang A, Mulder H, Lopes RD, Jansky P, Lewis BS, Gersh BJ, Avezum A, Hanna M, Held C, Wallentin L, Granger CB, Alexander JH. Outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation and with mitral or aortic valve disease. *Heart*. 2018 Aug;104(15):1292-1299
- Vinereanu 2023** Vinereanu D, Wojdyla DM, Alexander JH, Lopes RD, Al-Khatib SM, Gersh BJ, Bahit MC, Hohnloser SH, Flaker GC, Rosenquist M, Hijazi Z, Wallentin L, Granger CB. Heart rate and death and hospitalization for heart failure in patients with persistent or permanent atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J*. 2023 Nov;265:132-136
- Wallentin 2013** Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S, Hylek EM, Al-Khatib SM, Alexander JH, Alings M, Amerena J, Ansell J, Aylward P, Bartunek J, Commerford P, De Caterina R, Erol C, Harjola VP, Held C, Horowitz JD, Huber K, Husted S, Keltai M, Lanus F, Lisheng L, McMurray JJ, Oh BH, Rosenqvist M, Ruzyllo W, Steg PG, Vinereanu D, Xavier D, Granger CB; Apixaban for Reduction in Stroke

and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013 Jun 4;127(22):2166-76

- Wallentin 2014** Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, Horowitz JD, Hylek EM, Lopes RD, Asberg S, Granger CB, Siegbahn A; ARISTOTLE Investigators. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014 Nov 18;130(21):1847-58
- Wallentin 2020** Wallentin L, Lindbäck J, Eriksson N, Hijazi Z, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Granger CB, Lopes RD, Yusuf S, Oldgren J, Siegbahn A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) levels in relation to risk factors for COVID-19 in two large cohorts of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2020 Nov 1;41(41):4037-4046
- Washam 2019** Washam JB, Hohnloser SH, Lopes RD, Wojdyla DM, Vinereanu D, Alexander JH, Gersh BJ, Hanna M, Horowitz J, Hylek EM, Xavier D, Verheugt FWA, Wallentin L, Granger CB; ARISTOTLE Committees and Investigators. Interacting medication use and the treatment effects of apixaban versus warfarin: results from the ARISTOTLE Trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Apr;47(3):345-352
- Wolfe 2018** Wolfe Z, Khan SU, Nasir F, Raghu Subramanian C, Lash B. A systematic review and Bayesian network meta-analysis of risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2018 Jul;16(7):1296-1306. doi: 10.1111/jth.14131. Epub 2018 May 30. PMID: 29723935.
- Xu 2023** Xu, Wenlin et al. "Severe Bleeding Risk of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists for Stroke Prevention and Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Cardiovascular drugs and therapy* 37.2 (2023): 363-377
- Yasaka 2020** Yasaka M, Yokota H, Suzuki M, Yamane T, Ono Y. Incidence Rates of Bleeding and Emergency Surgery Due to Trauma or Fracture Among Japanese Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation Receiving Oral Anticoagulation Therapy. *Cardiol Ther*. 2020 Jun;9(1):189-199
- Zeitouni 2020** Zeitouni M, Giczewska A, Lopes RD, Wojdyla DM, Christersson C, Siegbahn A, De Caterina R, Steg PG, Granger CB, Wallentin L, Alexander JH; ARISTOTLE Investigators. Clinical and Pharmacological Effects of Apixaban Dose Adjustment in the ARISTOTLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar 17;75(10):1145-1155
- Zhang 2021** Zhang J, Wang X, Liu X, Larsen TB, Witt DM, Ye Z, Thabane L, Li G, Lip GYH. Comparative effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2021 Aug;36(8):793-812