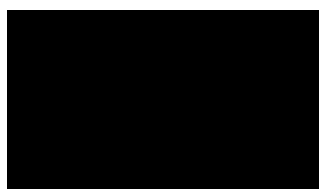




**APIXABAN ADAMED® (APIKSABAN) W ZAPOBIEGANIU  
UDAROWI MÓZGU I ZATOROWOŚCI SYSTEMOWEJ  
U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM  
MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z CO NAJMNIEJ JEDNYM  
CZYNNIKIEM RYZYKA, TAKIM JAK PRZEBYTY UDAR MÓZGU  
LUB PRZEMIJAJĄCY NAPAD NIEDOKRWIENNY, WIEK  $\geq 75$  LAT,  
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE, CUKRZYCA LUB OBJAWOWA  
NIEWYDOLNOŚĆ SERCA (KLASA WG NYHA  $\geq$  II)**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)  
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, listopad 2025

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

| Analizę kliniczną opracowało<br>(nazwa firmy, dane kontaktowe)                                              | Centrum HTA Sp. z o.o.<br>os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków<br>e-mail: centrumhta@centrumhta.com<br>telefon: 0 607 345 792 |            |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Autorzy analizy klinicznej                                                                                  | Imię i nazwisko<br>(inicjały)                                                                                              | Stanowisko | Wkład pracy |
|                                                                                                             |                                                                                                                            |            |             |
| Analiza kliniczna została<br>wykonana na zlecenie i<br>sfinansowana przez<br>(nazwa firmy, dane kontaktowe) | Adamed Pharma S.A.<br>Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A<br>05-152 Czosnów                                                    |            |             |
| Konflikt interesów                                                                                          | Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów                                                                                   |            |             |

## SPIS TREŚCI

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ .....                                                                                                                                                                                                                                                                              | 5   |
| ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU .....                                                                                                                                                                                            | 8   |
| KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 9   |
| STRESZCZENIE .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 11  |
| 1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 26  |
| 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 26  |
| 2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 26  |
| 2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 27  |
| 2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 28  |
| 2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGŁĄDU SYSTEMATYCZNEGO .....                                                                                                                                                                                                                                                           | 30  |
| 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 32  |
| 2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 32  |
| 2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....                                                                                                                                                                                                                                                                   | 33  |
| 2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 36  |
| 2.9. SYNTEZA DANYCH .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 37  |
| 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO .....                                                                                                                                                                                                                                                                             | 39  |
| 4. PRZEGŁĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 46  |
| 4.1. WSTĘP .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 46  |
| 4.2. WYNIKI PRZEGŁĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 47  |
| 5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ APIKSABANU W PORÓWNANIU DO ETEKSYLANU DABIGATRANU I RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z CO NAJMNIEJ JEDNYM CZYNNIKIEM RYZYKA .....                                                                                  | 49  |
| 5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ APIKSABANU W PORÓWNANIU DO ETEKSYLANU DABIGATRANU I RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z CO NAJMNIEJ JEDNYM CZYNNIKIEM RYZYKA - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/META ANALIZ SIECIOWYCH ..... | 50  |
| 5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ APIKSABANU W PORÓWNANIU DO ETEKSYLANU DABIGATRANU I RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/ META-ANALIZ SIECIOWYCH .....                                      | 79  |
| 6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA APIKSABANU .....                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 120 |
| 6.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA APIKSABANU .....                                                                                                                                                                                                                                                                     | 121 |
| 7. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 124 |
| 7.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....                                                                                                                                                                                                                                                                         | 124 |
| 8. DYSKUSJA .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 126 |
| 9. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 134 |
| 10. WNIOSKI KOŃCOWE .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 136 |
| 11. BIBLIOGRAFIA .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 138 |
| 12. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 148 |
| 13. ANEKS.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 156 |
| 13.1. PRZEGŁĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 156 |
| 13.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....                                                                                                                                                                                                                                                               | 167 |
| 13.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 170 |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 13.4.  | CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i> ) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 171 |
| 13.5.  | ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ APIKSABANU W PORÓWNANIU DO RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z JEDNYM LUB KILKOMA CZYNNIKAMI RYZYKA - PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 180 |
| 13.6.  | BADANIA W TOKU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 183 |
| 13.7.  | WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA APIKSABANY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 188 |
| 13.8.  | WYNIKI I WNIOSKI Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH W SUBPOPULACJACH PACJENTÓW WYODRĘBNIONYCH WE WNIOSKOWANYM WSKAZANIU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 219 |
| 13.9.  | OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 229 |
| 13.10. | OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 230 |
| 13.11. | TABELE POMOCNICZE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 263 |
| 13.12. | ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU” | 270 |
| 13.13. | ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 273 |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

| Akronim                                                      | Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AF</b>                                                    | ang. <i>Atrial fibrillation</i> ;<br>Migotanie przedsionków                                                                                                                                                             |
| <b>AHRQ</b>                                                  | ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ;<br>Agencja Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej                                                                                                                   |
| <b>ALT</b>                                                   | Aminotransferaza alaninowa                                                                                                                                                                                              |
| <b>AOTMiT</b>                                                | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                                                                                                      |
| <b>APD</b>                                                   | Analiza Problemu Decyzyjnego                                                                                                                                                                                            |
| <b>ARI</b>                                                   | ang. <i>Absolute risk increase</i> ;<br>Bezwzględne zwiększenie ryzyka                                                                                                                                                  |
| <b>ARISTOTLE</b>                                             | ang. <i>Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation</i> ;<br>Badanie RCT w którym porównywano efektywność kliniczną apiksabanu z warfaryną                                  |
| <b>ARR</b>                                                   | ang. <i>Absolute risk reduction</i> ;<br>Bezwzględne zmniejszenie ryzyka                                                                                                                                                |
| <b>AST</b>                                                   | Aminotransferaza asparaginowa                                                                                                                                                                                           |
| <b>BMI</b>                                                   | ang. <i>Body mass index</i> ;<br>Indeks masy ciała                                                                                                                                                                      |
| <b>CENTRAL</b>                                               | ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ;<br>Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a                                                                                      |
| <b>CFAE</b>                                                  | ang. <i>Complex fractionated atrial electrograms</i> ;<br>Złożone, frakcjonowane elektrogramy przedsionkowe                                                                                                             |
| <b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC/ CHADS<sub>2</sub></b> | Skale służące do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków                                                                                                          |
| <b>ChPL</b>                                                  | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                                                                                                    |
| <b>CI</b>                                                    | ang. <i>Confidence interval</i> ;<br>Przedział ufności                                                                                                                                                                  |
| <b>DOAC</b>                                                  | ang. <i>Direct oral anticoagulant inhibitors</i> ;<br>Bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia                                                                                                                       |
| <b>DSU</b>                                                   | ang. <i>NICE Decision Support Unit</i>                                                                                                                                                                                  |
| <b>EBM</b>                                                   | ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ;<br>Medycyna oparta na dowodach naukowych                                                                                                                                          |
| <b>EKG</b>                                                   | Elektrokardiogram                                                                                                                                                                                                       |
| <b>EMA</b>                                                   | ang. <i>European Medicines Agency</i> ;<br>Europejska Agencja do spraw Leków                                                                                                                                            |
| <b>EMBASE</b>                                                | ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ;<br>Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych                                                                                                                   |
| <b>ENTREE</b>                                                | ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ;<br>Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych                                                                                                      |
| <b>ENGAGE AF-TIMI 48</b>                                     | ang. <i>Effective aNticoagulation with factor XA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48</i> ;<br>Badanie RCT w którym porównywano efektywność kliniczną edoksabanu z warfaryną |
| <b>EPAR</b>                                                  | ang. <i>European Public Assessment Report</i> ;<br>Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające                                                                                                                        |
| <b>FDA</b>                                                   | ang. <i>Food and Drug Administration</i> ;<br>Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków                                                                                                                                  |
| <b>GGN</b>                                                   | Górna granica normy                                                                                                                                                                                                     |
| <b>HAS-BLED</b>                                              | Skala do oceny ryzyka krwawienia u pacjentów z migotaniem przedsionków                                                                                                                                                  |
| <b>HIV</b>                                                   | ang. <i>Human immunodeficiency virus</i> ;<br>Ludzki wirus niedoboru odporności                                                                                                                                         |
| <b>HR</b>                                                    | ang. <i>Hazard ratio</i> ;<br>Ryzyko względne                                                                                                                                                                           |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Akronim                        | Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HTA</b>                     | ang. <i>Health Technology Assessment</i> ;<br>Ocena Technologii Medycznych                                                                                                                                                       |
| <b>INAHTA</b>                  | ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ;<br>Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych                                                                           |
| <b>INR</b>                     | ang. <i>International normalized ratio</i> ;<br>Międzynarodowy współczynnik znormalizowany                                                                                                                                       |
| <b>Interwencja wnioskowana</b> | Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny                                                                                                                                       |
| <b>IPTW</b>                    | ang. <i>Inverse probability of treatment weighting</i> ;<br>Metoda, która pozwala zbalansować różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w kohorcie badanej i kohorcie kontrolnej                                            |
| <b>ISTH</b>                    | ang. <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> ;<br>Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy.                                                                                                          |
| <b>IQR</b>                     | Rozstęp międzykwartylowy                                                                                                                                                                                                         |
| <b>MEDLINE</b>                 | ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ;<br>Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych                                                                                             |
| <b>MESH</b>                    | ang. <i>Medical Subject Headings</i> ;<br>Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych                                                                                                                        |
| <b>MOOSE</b>                   | ang. <i>Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology</i>                                                                                                                                                               |
| <b>N</b>                       | Liczba próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym                                                                                                                                                                 |
| <b>n</b>                       | Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy                                                                                                                                                                   |
| <b>NCB</b>                     | ang. <i>Net clinical benefit</i> ;<br>Korzyść kliniczna netto                                                                                                                                                                    |
| <b>NICE</b>                    | ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ;<br>Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych                                                                                                    |
| <b>NLPZ</b>                    | Niesteroidowe leki przeciwzapalne                                                                                                                                                                                                |
| <b>NMA</b>                     | ang. <i>Network meta-analysis</i> ;<br>Meta-analiza sieciowa                                                                                                                                                                     |
| <b>NNH</b>                     | ang. <i>Number Needed to Harm</i> ;<br>Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie                                 |
| <b>NNT</b>                     | ang. <i>Number Needed to Treat</i> ;<br>Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie |
| <b>NOAC</b>                    | ang. <i>Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant</i> ;<br>Doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K                                                                                                       |
| <b>NOS</b>                     | ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ;<br>Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną                                                                                                  |
| <b>NVAF</b>                    | ang. <i>Non-valvular atrial fibrillation</i> ;<br>Niezastawkowe migotanie przedsionków                                                                                                                                           |
| <b>NYHA</b>                    | ang. <i>New York Heart Association</i> ;<br>Skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca                                                                       |
| <b>OAC</b>                     | ang. <i>Oral anticoagulant</i> ;<br>Doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe                                                                                                                             |
| <b>OR Peto</b>                 | ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ;<br>Iloraz szans obliczany metodą Peto                                                                                                                                                              |
| <b>p</b>                       | Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)                                                                                                              |
| <b>PCC</b>                     | ang. <i>Prothrombin complex concentrates</i> ;<br>Koncentraty kompleksu protrombiny                                                                                                                                              |
| <b>PICO</b>                    | ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ;<br>Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny                                                                                                               |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Akronim          | Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PICOS</b>     | ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ;<br>Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie                                                                                                                           |
| <b>PRAC</b>      | ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> ;<br>Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii                                                                                                                       |
| <b>PRISMA</b>    | ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ;<br>Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz                                                                                                             |
| <b>PSM</b>       | ang. <i>Propensity score matching</i> ;<br>Metoda balansująca różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w kohorcie badanej i kohorcie kontrolnej                                                                                                           |
| <b>PVI</b>       | Izolacja żył płucnych                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>QoL</b>       | ang. <i>Quality of life</i> ;<br>Jakość życia                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>RB</b>        | ang. <i>Relative Benefit</i> ;<br>Korzyść względna                                                                                                                                                                                                              |
| <b>RCT</b>       | ang. <i>Randomised Clinical Trial</i> ;<br>Randomizowane badania kliniczne                                                                                                                                                                                      |
| <b>RCT</b>       | Randomizowane badanie kliniczne                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>RE-LY</b>     | ang. <i>Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy</i> ;<br>Badanie RCT w którym porównywano efektywność kliniczną eteksylanu dabigatranu z warfaryną                                                                                             |
| <b>ROBINS-I</b>  | ang. <i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions</i> ;<br>Narzędzie do oceny ryzyka błędów w badaniach nierandomizowanych                                                                                                                        |
| <b>ROCKET AF</b> | ang. <i>Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation</i> ;<br>Badanie RCT w którym porównywano efektywność kliniczną rywaroksabanu z warfaryną |
| <b>RR</b>        | ang. <i>Relative Risk</i> ;<br>Ryzyko względne                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>RWE</b>       | ang. <i>Real-world evidence</i> ;<br>Badania prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej                                                                                                                                                                      |
| <b>SD</b>        | ang. <i>Standard deviation</i> ;<br>Odchylenie standardowe                                                                                                                                                                                                      |
| <b>SE</b>        | ang. <i>Standard error</i> ;<br>Błąd standardowy                                                                                                                                                                                                                |
| <b>SNRI</b>      | ang. <i>Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor</i> ;<br>Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny                                                                                                                                           |
| <b>SSRI</b>      | ang. <i>Selective serotonin reuptake inhibitor</i> ;<br>Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny                                                                                                                                                                |
| <b>TEAE</b>      | ang. <i>Treatment emergent adverse events</i> ;<br>Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia                                                                                                                                                          |
| <b>TIA</b>       | ang. <i>Transient ischaemic attack</i> ;<br>Napad przemijającego niedokrwienia mózgu                                                                                                                                                                            |
| <b>TTR</b>       | ang. <i>Time in therapeutic range</i> ;<br>Czas, w którym INR utrzymywał się w zakresie terapeutycznym                                                                                                                                                          |
| <b>UI</b>        | ang. <i>Uncertainty intervals</i> ;<br>Przedział niepewności                                                                                                                                                                                                    |
| <b>URPLWmiPB</b> | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                                                                                                                                                                             |
| <b>VKA</b>       | ang. <i>Vitamin K antagonist</i> ;<br>Antagonista witaminy K                                                                                                                                                                                                    |
| <b>WHO</b>       | ang. <i>World Health Organization</i> ;<br>Światowa Organizacja Zdrowia                                                                                                                                                                                         |
| <b>ZP</b>        | Zatorowość płucna                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>ZŻG</b>       | Zakrzepica żył głębokich                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>ŻChZZ</b>     | Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa                                                                                                                                                                                                                               |

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

| Pojęcie                                   | Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [166]                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Porównanie</b>                         | Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.                                            |
| <b>Refundowana technologia opcjonalna</b> | Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Technologia</b>                        | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w rozumieniu art. 2 pkt 21 ustawy, lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 28 ustawy. |
| <b>Technologia opcjonalna</b>             | Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.              |

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

Apiksaban jest opcją terapeutyczną przeznaczoną do stosowania w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej (obwodowej) u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) posiadających co najmniej jeden czynnik ryzyka.

Doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K (NOAC), do których należy apiksaban, są preferowane w wytycznych praktyki klinicznej w porównaniu do grupy antagonistów witaminy K (VKA), w tym warfaryny. Preferencja NOAC wynika z przewagi w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, a także z faktu, że stosowanie warfaryny wymaga początkowego dostosowania dawki i częstego monitorowania terapii, co wiąże się z regularnymi wizytami ambulatoryjnymi i pobraniami krwi dla pacjentów.

Porównanie efektywności klinicznej apiksabanu i komparatorów:

- z uwagi na brak wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych (RCT) umożliwiających bezpośrednie porównanie efektywności leków z grupy NOAC, w analizie oparto się na porównaniach pośrednich – meta-analizach sieciowych (NMA);
  - NMA wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu;
  - porównanie pośrednie bezpieczeństwa (na podstawie RCT z warfaryną jako wspólnym komparatorem) sugeruje nieco korzystniejszy profil bezpieczeństwa apiksabanu względem komparatorów w zakresie ryzyka krwawień, głównie poważnych.
- Porównanie efektywności praktycznej apiksabanu i komparatorów:
    - zidentyfikowano meta-analizy badań obserwacyjnych, które pozwalają na bezpośrednie porównanie efektywności praktycznej apiksabanu z komparatorami w populacji chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków;
    - porównanie efektywności praktycznej z dabigatranem:
      - ocena skuteczności praktycznej ogółem wskazuje na porównywalną skuteczność apiksabanu i eteksylanu dabigatranu; w zakresie ryzyka złożonego punktu końcowego (udar i zatorowość obwodowa) 3 z 5 opracowań wykazały brak istotnych różnic między apiksabanem a dabigatranem (z trendem na korzyść apiksabanu) a w 2 pozostałych opracowaniach wykazano istotną statystycznie przewagę apiksabanu nad dabigatranem;
      - profil bezpieczeństwa apiksabanu był korzystniejszy względem dabigatranu w zakresie niższego ryzyka poważnych krwawień, krwawień z przewodu pokarmowego oraz mniejszych krwawień;
      - dabigatran wykazywał istotną statystycznie przewagę nad apiksabanem w 3 z 8 opracowań w zakresie ryzyka krwotoku śródczaszkowego;
      - nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy apiksabanem a eteksylanem dabigatranu w ryzyku udaru krwotocznego lub jakichkolwiek krwawień;
    - porównanie z efektywności praktycznej z rywaroksabanem:
      - część zidentyfikowanych meta-analiz badań obserwacyjnych wskazuje na wyższą skuteczność apiksabanu względem rywaroksabanu w zakresie redukcji ryzyka: udaru mózgu lub zatorowości obwodowej, udaru niedokrwienności oraz zgonu z jakichkolwiek przyczyn;
      - zaobserwowano korzystniejszy profil bezpieczeństwa apiksabanu względem rywaroksabanu, głównie w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia poważnych krwawień i krwawień z przewodu pokarmowego.
  - Dodatkowa analiza bezpieczeństwa potwierdza, że apiksaban jest bezpieczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Lek został bardzo dobrze przebadany w wielu badaniach randomizowanych (RCT) i kilku wskazaniach, na bardzo licznych populacjach.
  - Apiksaban jest rekomendowany i stosowany na całym świecie od wielu lat we wnioskowanym wskazaniu, w związku z czym nie należy się spodziewać wystąpienia nowych, dotychczas niezidentyfikowanych zdarzeń niepożądanych.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.

---



Podsumowując:

apiksaban jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną, rekomendowaną przez polskie i światowe wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z NVAF;

cehuje się profilem bezpieczeństwa korzystniejszym od komparatorów;

refundacja apiksabanu jako kolejnej substancji czynnej z grupy NOAC może umożliwić indywidualny dobór terapii lub zmianę leku w obrębie grupy bez obciążenia finansowego pacjenta.

## STRESZCZENIE

### *Cel analizy klinicznej*

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) apiksabanu (produkt leczniczy Apixaban Adamed®, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) stosowanego w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *non-valvular atrial fibrillation*, NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack*, TIA), wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca (klasa wg *New York Heart Association* [NYHA]  $\geq$  II).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) w ramach listy ambulatoryjnej.

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), stanowią dorośli pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca;

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie apiksabanu (produkt leczniczy Apixaban Adamed®, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane), w celu zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej, w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [21];

**(C) komparatory** (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które obejmują stosowanie: eteksylanu dabigatranu lub rywaroksabanu;

**(O) punkty zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa.

### *Metody*

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla wyboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [172];
- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [165], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [169] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [166];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne oraz ich meta-analizy i meta-analizy sieciowe (ang. *network meta-analysis*, NMA), pozwalające na ocenę skuteczności klinicznej i praktycznej oraz profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz komparatorów;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

### **Badania włączone do analizy klinicznej**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie Yoshimura i wsp. 2017 [1], dotyczące bezpośredniego porównania apiksabanu z rywaroksabanem, w populacji dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych zabiegowi ablacji, które z uwagi na brak jednoznacznej informacji czy pacjenci mieli niezastawkowe migotanie przedsionków oraz stosowanie interwencji wnioskowanej i komparatora okołozabiegowo, bez informacji o dawkowaniu, w specyficznej subpopulacji, zostało uznane za niewystarczająco reprezentatywne dla porównania wnioskowanej interwencji z rywaroksabanem, w związku z czym nie stanowiło podstawy niniejszej analizy klinicznej;
- 4 opracowania wtórne - meta-analizy sieciowe (NMA) i meta-analizy z przeglądem systematycznym pozwalające na porównanie apiksabanu z eteksylanem dabigatranu i rywaroksabanem w oparciu o badania RCT, w populacji ogólnej: [2], [3], [4], [5];
- 8 opracowań wtórnych - NMA i meta-analizy z przeglądem systematycznym pozwalające na porównanie z apiksabanem, eteksylanem dabigatranu i warfaryną w oparciu o badania obserwacyjne, w populacji ogólnej: [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13];
- 7 opracowań wtórnych - NMA i meta-analizy z przeglądem systematycznym pozwalające na porównanie z rywaroksabanem, i eteksylanem dabigatranu w oparciu o badania randomizowane (RCT) i obserwacyjne, w subpopulacjach pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru, w tym niewydolnością serca, w podeszłym wieku, z cukrzycą (zgodnie z ChPL Apixaban Adamed® [21]): [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20];
- 12 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa apiksabanu: charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Apixaban Adamed® [21], dane o działaniach niepożądanych zgłaszane do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [22], ulotkę informacyjną dla produktu leczniczego zawierającego apiksaban wydaną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [23] i NMA/meta-analizy oceniające tylko bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu w porównaniu z komparatorami we wnioskowanej populacji: [23], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32];
- 4 nieopublikowane randomizowane badania, dotyczące porównania apiksabanu z komparatorami: [33], [34], [35], [36].

### **WYNIKI**

#### **EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA APIKSABANU W PORÓWNANIU DO ETEKSYLANU DABIGATRANU I RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI SYSTEMOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z JEDNYM LUB KILKOMA CZYNNIKAMI RYZYKA**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących apiksaban z eteksylanem dabigatranu i rywaroksabanem<sup>1</sup>. Zidentyfikowano natomiast dużą liczbę meta-analiz sieciowych (ang. *network meta-analysis*; NMA), w których przeprowadzono pośrednie porównanie apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu (w oparciu o badania RCT), gdzie wspólnym komparatorem była warfaryna. Zdecydowano zatem o przeprowadzeniu porównania pomiędzy lekami z grupy NOAC (apiksaban vs rywaroksaban i apiksaban vs eteksylan dabigatranu) w oparciu o najnowsze (tj. z ostatnich 5 lat) zidentyfikowane NMA. Takie podejście jest zgodne z „Wytycznymi Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowanymi na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) [165].

<sup>1</sup> Poza badaniem RCT Yoshimura i wsp. 2017 [1] (apiksaban vs rywaroksaban), cechującym się licznymi ograniczeniami.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



#### Apiksaban vs eteksylan dabigatranu

**Tabela 1. Podsumowanie skuteczności klinicznej apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka na podstawie meta-analiz/NMA [2], [3], [5].**

| Punkt końcowy                                                                                             | Referencja | HR/OR/RR [95% CI]*                                                  | p*            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b>                                                                 | [2]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>HR=0,92 [0,54, 1,57]          | >0,05         |
|                                                                                                           | [3]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu 110 mg<br>OR = 0,87 [0,66; 1,14] | >0,05         |
|                                                                                                           | [3]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu 150 mg<br>OR = 1,20 [0,90; 1,60] | >0,05         |
|                                                                                                           | [5]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>RR=1,00 [0,59; 1,68]          | >0,05         |
| <b>Udar mózgu</b>                                                                                         | [2]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>HR=1,23 [0,92, 1,67]          | >0,05         |
| <b>Zatorowość obwodowa</b>                                                                                | [2]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>HR=1,02 [0,37, 2,86]          | >0,05         |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>                                                                      | [2]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>HR=0,91 [0,72, 1,17]          | >0,05         |
|                                                                                                           | [5]        | eteksylan dabigatranu vs apiksaban<br>RR=0,99 [0,86; 1,15]          | >0,05         |
| <b>Zawał serca</b>                                                                                        | [5]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>RR=0,63 [0,42; 0,94]          | <b>0,0075</b> |
| <b>Korzyść kliniczna netto (wszystkie ww. punkty końcowe z zakresu skuteczności + poważne krwawienia)</b> | [5]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>RR=0,96 [0,85; 1,08]          | >0,05         |

\*wartości przedstawione w referencji.

Wyniki odszukanych meta-analiz/NMA wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną apiksabanu i eteksylanu dabigatranu. Obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zawału serca w wyniku stosowania apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu [5].

**Tabela 2. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2].**

| Interwencja                               | SUCRA* |
|-------------------------------------------|--------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> |        |
| <b>Apiksaban</b>                          | 80,3%  |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b>              | 1,9%   |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

**Tabela 3. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [3].**

| Punkt końcowy                                           | Porównanie względem warfaryny, OR [95% CI]* |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Udar niedokrwienności</b>                            |                                             |
| <b>Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę</b> | 0,77 [0,60; 0,98]                           |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>               | 0,92 [0,74; 1,11]                           |
| <b>Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę</b> | 1,12 [0,89; 1,41]                           |
| <b>Udar krwotoczny</b>                                  |                                             |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy                                    | Porównanie względem warfaryny, OR [95% CI]* |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę | 0,26 [0,14; 0,50]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę | 0,31 [0,17; 0,57]                           |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę               | 0,51 [0,35; 0,75]                           |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>             |                                             |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę | 0,88 [0,77; 1,01]                           |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę               | 0,89 [0,79; 1,00]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę | 0,91 [0,80; 1,04]                           |
| <b>Zawał mięśnia sercowego</b>                   |                                             |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę               | 0,88 [0,66; 1,17]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę | 1,37 [0,99; 1,90]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę | 1,41 [1,02; 1,94]                           |

\*wartości przedstawione w referencji.

**Tabela 4. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [5].**

| Punkt końcowy                             | SUCRA* |
|-------------------------------------------|--------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> |        |
| Apiksaban                                 | 0,57   |
| Eteksylan dabigatranu                     | 0,57   |
| <b>Zawał serca</b>                        |        |
| Apiksaban                                 | 0,78   |
| Eteksylan dabigatranu                     | 0,03   |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>      |        |
| Eteksylan dabigatranu                     | 0,55   |
| Apiksaban                                 | 0,52   |
| <b>Korzyść kliniczna netto</b>            |        |
| Eteksylan dabigatranu                     | 0,51   |
| Apiksaban                                 | 0,47   |

\*wartości przedstawione w referencji.

**Tabela 5. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - na podstawie meta-analiz/NMA.**

| Punkt końcowy             | Referencja | HR/ OR/RR [95% CI]*                                                 | p*    |
|---------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Poważne krwawienia</b> | [2]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>HR = 0,74 [0,61; 0,91]        | <0,05 |
|                           | [3]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu 110 mg<br>OR = 0,87 [0,70; 1,07] | >0,05 |
|                           | [3]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu 150 mg<br>OR = 0,75 [0,61; 0,92] | <0,05 |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy                                    | Referencja | HR/ OR/RR [95% CI]*                                          | p*    |
|--------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------|-------|
|                                                  | [5]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>RR=0,98 [0,34; 2,80]   | >0,05 |
| <b>Poważny krwotok śródczaszkowy</b>             | [2]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>HR = 1,05 [0,63; 1,76] | >0,05 |
| <b>Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego</b> | [2]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>HR = 0,59 [0,42; 0,83] | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Zidentyfikowane meta-analizy/NMA wskazują na korzystniejszy profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z eteksylanem dabigatranu; wykazano istotne statystycznie obniżenie ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji w opracowaniu [2] oraz [3] (względem dabigatranu w dawce 150 mg) i obniżenie ryzyka wystąpienia poważnych krwawień z przewodu pokarmowego w czasie stosowania apiksabanu w porównaniu z eteksylanem dabigatranu [2].

**Tabela 6. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2].**

| Interwencja                  | SUCRA* |
|------------------------------|--------|
| <b>Poważne krwawienia</b>    |        |
| <b>Apiksaban</b>             | 91,3%  |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b> | 52,8%  |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

**Tabela 7. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów profilu bezpieczeństwa [3].**

| Punkt końcowy                                           | Porównanie względem warfaryny, OR [95% CI]* |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienia</b>  |                                             |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2x dobę</b>                   | 0,67 [0,60; 0,75]                           |
| <b>Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę</b> | 0,66 [0,20; 2,22]                           |
| <b>Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę</b> | 1,30 [0,60; 2,80]                           |
| <b>Krwawienia z przewodu pokarmowego</b>                |                                             |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2x dobę</b>                   | 0,88 [0,67; 1,14]                           |
| <b>Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę</b> | 1,11 [0,87; 1,43]                           |
| <b>Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę</b> | 1,52 [1,20; 1,92]                           |

\*wartości przedstawione w referencji.

**Tabela 8. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień [5].**

| Punkt końcowy                | SUCRA* |
|------------------------------|--------|
| <b>Poważne krwawienia</b>    |        |
| <b>Apiksaban</b>             | 0,55   |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b> | 0,52   |

\*wartości przedstawione w referencji.

### Apiksaban vs rywaroksaban

**Tabela 9. Podsumowanie skuteczności klinicznej apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - na podstawie meta-analiz/NMA.**

| Punkt końcowy                                                                                             | Referencja | HR/ OR/ RR [95% CI]*                                 | p*              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b>                                                                 | [2]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>HR = 1,04 [0,83; 1,29]  | >0,05           |
|                                                                                                           | [3]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,90 [0,70; 1,16]  | >0,05           |
|                                                                                                           | [5]        | rywaroksaban vs apiksaban<br>RR=0,80 [0,50; 1,29]    | >0,05           |
| <b>Udar mózgu</b>                                                                                         | [2]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>HR = 1,14 [0,64; 2,05]  | >0,05           |
| <b>Zatorowość obwodowa</b>                                                                                | [2]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>HR = 3,78 [1,16; 12,31] | <b>&lt;0,05</b> |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>                                                                      | [2]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>HR = 1,03 [0,83; 1,28]  | >0,05           |
|                                                                                                           | [5]        | rywaroksaban vs apiksaban<br>RR=0,93 [0,76; 1,12]    | >0,05           |
| <b>Zawał serca</b>                                                                                        | [5]        | rywaroksaban vs apiksaban<br>RR=0,94 [0,64; 1,06]    | >0,05           |
| <b>Korzyść kliniczna netto (wszystkie ww. punkty końcowe z zakresu skuteczności + poważne krwawienia)</b> | [5]        | rywaroksaban vs apiksaban<br>RR=0,89 [0,78; 1,02]    | >0,05           |

\*wartości przedstawione w referencji.

W przeglądzie systematycznym meta-analiz sieciowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem rywaroksabanu i apiksabanu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego jakim był udar mózgu lub zatorowość obwodowa, zarówno w populacji ogólnej jak również w analizowanych subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wiek, klirens kreatyniny, czy wcześniejszy udar/ przemijający atak niedokrwienności. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy rywaroksabanem i apiksabanem w zakresie udaru krwotocznego i niedokrwienności, jak również zawału mięśnia sercowego i zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Jedna ze zidentyfikowanych meta-analiz sieciowych raportowała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zatorowości obwodowej w wyniku stosowania rywaroksabanu w porównaniu do apiksabanu [4].

Wyniki zidentyfikowanych meta-analiz/NMA wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną apiksabanu i rywaroksabanu w zakresie większości punktów końcowych, ze zmienną przewagą rywaroksabanu nad apiksabanem w zakresie zmniejszania ryzyka wystąpienia zatorowości obwodowej [2], [4], [5].

**Tabela 10. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu [2].**

| Interwencja                               | SUCRA* |
|-------------------------------------------|--------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> |        |
| <b>Rywaroksaban</b>                       | 84,6%  |
| <b>Apiksaban</b>                          | 80,3%  |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 11. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [3].**

| Punkt końcowy                          | Porównanie względem warfaryny, OR [95% CI]* |
|----------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Udar niedokrwienności</b>           |                                             |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę     | 0,92 [0,74; 1,14]                           |
| Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę | 0,93 [0,74; 1,16]                           |
| <b>Udar krwotoczny</b>                 |                                             |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę     | 0,51 [0,35; 0,75]                           |
| Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę | 0,58 [0,37; 0,92]                           |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>   |                                             |
| Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę | 0,83 [0,69; 1,00]                           |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę     | 0,89 [0,79; 1,00]                           |
| <b>Zawał mięśnia sercowego</b>         |                                             |
| Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę | 0,80 [0,62; 1,04]                           |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę     | 0,88 [0,66; 1,17]                           |

\*wartości przedstawione w referencji.

**Tabela 12. Ranking bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [5].**

| Punkt końcowy                             | SUCRA* |
|-------------------------------------------|--------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> |        |
| Rywaroksaban                              | 0,90   |
| Apiksaban                                 | 0,57   |
| <b>Zawał serca</b>                        |        |
| Rywaroksaban                              | 0,87   |
| Apiksaban                                 | 0,78   |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>      |        |
| Rywaroksaban                              | 0,83   |
| Apiksaban                                 | 0,52   |
| <b>Korzyść kliniczna netto</b>            |        |
| Rywaroksaban                              | 0,99   |
| Apiksaban                                 | 0,66   |

\*wartości przedstawione w referencji.

**Tabela 13. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - na podstawie meta-analiz/NMA.**

| Punkt końcowy             | Referencja | HR/ OR/ RR [95% CI]*                                | p*              |
|---------------------------|------------|-----------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Poważne krwawienia</b> | [2]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>HR = 0,66 [0,56; 0,77] | <b>&lt;0,05</b> |
|                           | [3]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,68 [0,55; 0,83] | <b>&lt;0,05</b> |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy                                    | Referencja | HR/ OR/ RR [95% CI]*                                | p*              |
|--------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------|-----------------|
|                                                  | [5]        | rywaroksaban vs apiksaban<br>0,93 [0,42; 2,04]      | >0,05           |
| <b>Poważny krwotok śródczaszkowy</b>             | [2]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>HR = 0,50 [0,30; 0,82] | <b>&lt;0,05</b> |
| <b>Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego</b> | [2]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>HR = 0,67 [0,23; 1,91] | >0,05           |

\*wartości przedstawione w referencji.

Zidentyfikowane meta-analizy/NMA w większości wskazują na korzystniejszy profil bezpieczeństwa apiksabanu względem rywaroksabanu w analizowanej populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Apiksaban statystycznie zmniejszał ryzyko wystąpienia poważnych krwawień [2], [3] i poważnego krwotoku śródczaszkowego [2], w porównaniu do rywaroksabanu.

Większość meta-analiz sieciowych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym [4] raportowała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka poważnych krwawień podczas terapii apiksabanem w porównaniu do rywaroksabanu. Nie raportowano natomiast istotnych statystycznie różnic między stosowaniem rywaroksabanu a apiksabanu w zakresie ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego [4].

**Tabela 14. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu [2].**

| Interwencja               | SUCRA* |
|---------------------------|--------|
| <b>Poważne krwawienia</b> |        |
| <b>Apiksaban</b>          | 91,3%  |
| <b>Rywaroksaban</b>       | 1,1%   |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

**Tabela 15. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów profilu bezpieczeństwa [3].**

| Punkt końcowy                                          | Porównanie względem warfaryny,<br>OR [95% CI]* |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienia</b> |                                                |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>              | 0,67 [0,60; 0,75]                              |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę</b>          | 1,04 [0,95; 1,13]                              |
| <b>Krwawienia z przewodu pokarmowego</b>               |                                                |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>              | 0,88 [0,67; 1,14]                              |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę</b>          | 1,47 [1,20; 1,81]                              |

\*wartości przedstawione w referencji.

**Tabela 16. Ranking bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień [5].**

| Punkt końcowy             | SUCRA* |
|---------------------------|--------|
| <b>Poważne krwawienia</b> |        |
| <b>Rywaroksaban</b>       | 0,67   |
| <b>Apiksaban</b>          | 0,55   |

\*wartości przedstawione w referencji.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



# **EFEKTYWNOŚĆ PRAKTYCZNA APIKSABANU W PORÓWNANIU DO ETEKSYLANU DABIGATRANU I RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW**

Ocenę efektywności praktycznej apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu stosowanych w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, przeprowadzono w oparciu o wyniki meta-analiz sieciowych (NMA) i meta-analiz z przeglądem systematycznym, opartych na wynikach badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w populacji ogólnej pacjentów [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13]. Wykorzystano również wyniki zawarte w opracowaniach, w których przeprowadzono zarówno meta-analizy badań RCT jak i badań obserwacyjnych (raportowane jako odrębne wyniki) [2], [4]. Powyższe porównanie oparto o dane pochodzące z najnowszych meta-analiz/NMA (opublikowanych w ostatnich 5 latach - od stycznia 2020 roku), a zestawienie najważniejszych wyników przedstawiono w poniższych tabelach.

## Apiksaban vs eteksylan dabigatranu

**Tabela 17. Podsumowanie skuteczności praktycznej apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.**

| Punkt końcowy                         | Badanie/<br>referencja        | Grupa badana<br>apiksaban                                   | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*              |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|
|                                       |                               | HR (jeśli nie zaznaczono inaczej)/ OR/RR [95%<br>CI]*       |                                          |                 |
| Udar mózgu lub<br>zatorowość obwodowa | Zhang [2]                     | 0,88 [0,72; 1,07]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Buckley [10]                  | RR=0,84 [0,74; 0,95]                                        |                                          | <b>0,006</b>    |
|                                       | Liu [11]                      | OR=0,91 [0,83; 0,99]                                        |                                          | <b>&lt;0,05</b> |
|                                       | Zhu [12]                      | 0,84 [0,56; 1,28]                                           |                                          | 0,43            |
|                                       | Menichelli [13]               | Dabigatran vs apiksaban<br>1,5 [1,0; 2,2] <sup>&amp;</sup>  |                                          | ≥0,05           |
| Udar mózgu                            | Zhang [2]                     | 0,93 [0,62; 1,41]                                           |                                          | >0,05           |
| Udar niedokrwienny                    | Chan [6]                      | 0,80 [0,62; 1,04]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Bortman [7]                   | 0,94 [0,82; 1,09]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Archontakis-<br>Barakakis [8] | 0,82 [0,68; 0,99]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Buckley [10]                  | RR=0,83 [0,70; 0,97]                                        |                                          | <b>0,02</b>     |
|                                       | Liu [11]                      | OR = 0,91 [0,83; 0,99]                                      |                                          | <b>&lt;0,05</b> |
|                                       | Zhu [12]                      | 0,95 [0,82; 1,09]                                           |                                          | 0,47            |
|                                       | Menichelli [13]               | Dabigatran vs apiksaban<br>1,6 [1,1; 2,2] <sup>&amp;</sup>  |                                          | >0,05           |
| Zatorowość obwodowa                   | Zhang [2]                     | 1,08 [0,94; 1,25]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Menichelli [13]               | Dabigatran vs apiksaban<br>1,6 [0,20; 12] <sup>&amp;</sup>  |                                          | >0,05           |
| Zgon z jakichkolwiek<br>przyczyn      | Zhang [2]                     | 0,96 [0,86; 1,06]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Chan [6]                      | 1,08 [0,71; 1,64]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Bortman [7]                   | 1,00 [0,85; 1,19]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Buckley [10]                  | RR=1,00 [0,82; 1,22]                                        |                                          | >0,05           |
|                                       | Liu [11]                      | OR = 1,07 [1,01; 1,14]                                      |                                          | <b>&lt;0,05</b> |
|                                       | Zhu [12]                      | 0,92 [0,82; 1,03]                                           |                                          | 0,14            |
|                                       | Menichelli [13]               | Dabigatran vs apiksaban<br>1,0 [0,46; 2,4] <sup>&amp;</sup> |                                          | >0,05           |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy                        | Badanie/<br>referencja        | Grupa badana<br>apiksaban                                   | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------|
|                                      |                               | HR (jeśli nie zaznaczono inaczej)/ OR/RR [95%<br>CI]*       |                                          |       |
| Zawał mięśnia<br>sercowego           | Chan [6]                      | 0,86 [0,39; 1,90]                                           |                                          | >0,05 |
|                                      | Menichelli [13]               | Dabigatran vs apiksaban<br>1,3 [0,37; 4,6] <sup>&amp;</sup> |                                          | >0,05 |
| Udar/ choroba<br>zakrzepowo-zatorowa | Archontakis-<br>Barakakis [8] | 0,89 [0,79; 1,00]                                           |                                          | =0,05 |

\*wartości przedstawione w referencjach. <sup>&</sup>; meta-analiza/ porównanie typu *pair-wise*.

Przedstawione wyniki wskazują na ogół na porównywalną skuteczność praktyczną apiksabanu i eteksylanu dabigatranu, z przewagą komparatora w zakresie zmniejszania ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w jednym z opracowań [11] oraz z przewagą apiksabanu w zakresie niższego ryzyka udaru niedokrwienności w dwóch opracowaniach [10], [11]. W zakresie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego tj. udaru i zatorowości obwodowej, z 3/5 opracowań wykazano brak istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a dabigatranem (przy jednoczesnym trendzie na korzyść apiksabanu) a w dwóch pozostałych opracowaniach – istotną statystycznie przewagę apiksabanu nad komparatorem [10], [11]

**Tabela 18. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.**

| Punkt końcowy                     | Badanie/<br>referencja    | Grupa badana<br>apiksaban                       | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|-------|
|                                   |                           | HR (jeśli nie zaznaczono inaczej)/ OR [95% CI]* |                                          |       |
| Poważne krwawienia                | Zhang [2]                 | 0,82 [0,74; 0,90]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Chan [6]                  | 0,91 [0,71; 1,17]                               |                                          | >0,05 |
|                                   | Bortman [7]               | 0,73 [0,61; 0,87]<br>0,71 [0,64; 0,78]          |                                          | <0,05 |
|                                   | Buckley [10]              | RR=0,79 [0,70; 0,88]                            |                                          | <0,05 |
|                                   | Liu [11]                  | OR = 0,70 [0,65; 0,74]                          |                                          | <0,05 |
|                                   | Zhu [12]                  | 0,78 [0,67; 0,90]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Menichelli [13]^          | 1,4 [1,2; 1,6]                                  |                                          | <0,05 |
| Krwotok śródczaszkowy             | Zhang [2]                 | 1,16 [0,99; 1,36]                               |                                          | >0,05 |
|                                   | Chan [6]                  | 1,53 [1,05; 2,22]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Bortman [7]               | 1,27 [0,98; 1,63]                               |                                          | >0,05 |
|                                   | Archontakis-Barakakis [8] | 1,41 [1,10; 1,80]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Buckley [10]              | RR=0,98 [0,83; 1,16]                            |                                          | >0,05 |
|                                   | Liu [11]                  | OR = 0,86 [0,70; 1,05]                          |                                          | >0,05 |
|                                   | Zhu [12]                  | 1,31 [1,09; 1,57]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Menichelli [13]^          | 1,0 [0,73; 1,4]                                 |                                          | >0,05 |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego | Zhang [2]                 | 0,73 [0,65; 0,82]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Bortman [7]               | 0,59 [0,46; 0,75]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Liu [11]                  | OR = 0,61 [0,54; 0,69]                          |                                          | <0,05 |
|                                   | Zhu [12]                  | 0,60 [0,48; 0,75]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Menichelli [13]^          | 1,6 [1,3; 2,1]                                  |                                          | <0,05 |
| Mniejsze krwawienia               | Liu [11]                  | OR = 0,84 [0,78; 0,91]                          |                                          | <0,05 |
| Udar krwotoczny                   | Bortman [7]               | 0,82 [0,39; 1,72]                               |                                          | >0,05 |
|                                   | Liu [11]                  | OR = 0,83 [0,63; 1,10]                          |                                          | >0,05 |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy              | Badanie/<br>referencja | Grupa badana<br>apiksaban                       | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|----------------------------|------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|-------|
|                            |                        | HR (jeśli nie zaznaczono inaczej)/ OR [95% CI]* |                                          |       |
|                            | Menichelli [13]^       | 0,98 [0,54; 1,8]                                |                                          | >0,05 |
| Jakiegolwiek<br>krwawienie | Menichelli [13]^       | 1,2 [0,65; 2,0]^                                |                                          | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencjach. ^wynik meta-analizy sieciowej.

W badaniach obserwacyjnych/meta-analizach badań obserwacyjnych wykazano korzystniejszy profil bezpieczeństwa apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu w zakresie niższego ryzyka poważnych krwawień, krwawień z przewodu pokarmowego, mniejszych krwawień. Z kolei komparator wykazywał istotną statystycznie przewagę nad apiksabanem z 3/8 opracowań w zakresie ryzyka krwotoku śródczaszkowego. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy apiksabanem a eteksylanem dabigatranu w ryzyku udaru krwotocznego czy jakiegolwiek krwawień.

#### Apiksaban vs rywaroksaban

**Tabela 19. Zestawienie skuteczności praktycznej apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.**

| Punkt końcowy                         | Badanie/<br>referencja        | Grupa badana                                        | Grupa kontrolna | p*     |
|---------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------|--------|
|                                       |                               | HR (jeśli nie zaznaczono inaczej)/ OR [95% CI]*     |                 |        |
| Udar mózgu lub<br>zatorowość obwodowa | Zhang [2]                     | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,87 [0,78; 0,97]      |                 | <0,05  |
|                                       | Mamas [9]                     | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,88 [0,81; 0,95]^     |                 | <0,001 |
|                                       |                               | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,90 [0,81; 1,01]^^    |                 | 0,08   |
|                                       | Buckley [10]                  | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,90 [0,78; 1,03]      |                 | 0,11   |
|                                       | Liu [11]                      | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,89 [0,82; 0,96] |                 | <0,05  |
|                                       | Zhu [12]                      | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,83 [0,67; 1,04]      |                 | 0,11   |
|                                       | Menichelli [13]               | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,40 [1,00; 1,80]^#    |                 | <0,05  |
| Udar mózgu                            | Zhang [2]                     | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,86 [0,66; 1,14]      |                 | >0,05  |
| Udar niedokrwienny                    | Chan [6]                      | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,30 [1,00; 1,68]      |                 | 0,05   |
|                                       | Bortman [7]                   | apiksaban vs rywaroksaban<br>1,07 [0,93; 1,23]      |                 | >0,05  |
|                                       | Archontakis-<br>Barakakis [8] | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,90 [0,80; 1,02]      |                 | >0,05  |
|                                       | Mamas [9]                     | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,96 [0,84; 1,10]^s    |                 | 0,60   |
|                                       | Buckley [10]                  | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,75 [0,58; 0,98]      |                 | 0,04   |
|                                       | Liu [11]                      | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,71 [0,65; 0,78] |                 | <0,05  |
|                                       | Zhu [12]                      | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,95 [0,83; 1,08]      |                 | 0,40   |
|                                       | Menichelli [13]               | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,30 [1,00; 1,60]^#    |                 | <0,05  |
| Zatorowość obwodowa                   | Zhang [2]                     | apiksaban vs rywaroksaban                           |                 | >0,05  |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy                     | Badanie/<br>referencja    | Grupa badana                                                    | Grupa kontrolna | p*              |
|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
|                                   |                           | HR (jeśli nie zaznaczono inaczej)/ OR [95% CI]*                 |                 |                 |
|                                   |                           | 0,96 [0,67; 1,37]                                               |                 |                 |
|                                   | Menichelli [13]           | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,20 [0,37; 4,30] <sup>&amp;</sup> |                 | >0,05           |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn     | Zhang [2]                 | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,87 [0,82; 0,92]                  |                 | <b>&lt;0,05</b> |
|                                   | Chan [6]                  | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,09 [0,71; 1,67]                  |                 | >0,05           |
|                                   | Buckley [10]              | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,83 [0,71; 0,96]                  |                 | <b>0,02</b>     |
|                                   | Liu [11]                  | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,80 [0,75; 0,85]             |                 | <b>&lt;0,05</b> |
|                                   | Menichelli [13]           | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,20 [0,74; 2,00] <sup>&amp;</sup> |                 | >0,05           |
| Zawał mięśnia sercowego           | Chan [6]                  | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,15 [0,50; 2,63]                  |                 | >0,05           |
|                                   | Menichelli [13]           | rywaroksaban vs apiksaban<br>0,95 [0,50; 1,80] <sup>&amp;</sup> |                 | >0,05           |
| Udar/ choroba zakrzepowo-zatorowa | Archontakis-Barakakis [8] | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,87 [0,73; 1,04]                  |                 | >0,05           |

\*wartości przedstawione w referencjach. ^ adjustowana meta-regresja; ^^ nieadjustowana meta-analiza; # meta-analiza sieciowa; & meta-analiza/ porównanie typu *pair-wise*.

Część zidentyfikowanych meta-analiz badań obserwacyjnych wskazuje na wyższą skuteczność apiksabanu względem rywaroksabanu w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia: udaru mózgu lub zatorowości obwodowej, udaru niedokrwienności i zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

**Tabela 20. Zestawienie profilu bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.**

| Punkt końcowy         | Badanie/<br>referencja | Grupa badana                                                    | Grupa kontrolna | p*       |
|-----------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|----------|
|                       |                        | HR (jeśli nie zaznaczono inaczej)/ OR [95% CI]*                 |                 |          |
| Poważne krwawienia    | Zhang [2]              | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,62 [0,57; 0,67]                  |                 | <0,05    |
|                       | Chan [6]               | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,50 [1,15; 1,95]                  |                 | <0,05    |
|                       | Bortman [7]            | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,55 [0,46; 0,66]                  |                 | <0,05    |
|                       |                        | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,56 [0,48; 0,65]                  |                 |          |
|                       | Mamas [9]              | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,62 [0,56; 0,69] <sup>&amp;</sup> |                 | <0,00001 |
|                       | Buckley [10]           | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,61 [0,53; 0,70]                  |                 | <0,00001 |
|                       | Liu [11]               | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR =0,56 [0,53; 0,60]              |                 | <0,05    |
|                       | Zhu [12]               | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,63 [0,54; 0,73]                  |                 | <0,00001 |
|                       | Menichelli [13]        | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,80 [1,60; 2,10] <sup>#</sup>     |                 | <0,05    |
| Krwotok śródczaszkowy | Zhang [2]              | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,81 [0,70; 0,93]                  |                 | <0,05    |
|                       | Chan [6]               | rywaroksaban vs apiksaban                                       |                 | >0,05    |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy                     | Badanie/<br>referencja    | Grupa badana                                                    | Grupa kontrolna | p*       |
|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|----------|
|                                   |                           | HR (jeśli nie zaznaczono inaczej)/ OR [95% CI]*                 |                 |          |
|                                   |                           | 1,13 [0,78; 1,63]                                               |                 |          |
|                                   | Bortman [7]               | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,80 [0,59; 1,08]                  |                 | >0,05    |
|                                   | Archontakis-Barakakis [8] | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,89 [0,69; 1,17]                  |                 | >0,05    |
|                                   | Buckley [10]              | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,71 [0,61; 0,84]                  |                 | <0,0001  |
|                                   | Liu [11]                  | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,72 [0,59; 0,86]             |                 | <0,05    |
|                                   | Zhu [12]                  | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,86 [0,74; 0,98]                  |                 | 0,03     |
|                                   | Menichelli [13]           | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,30 [0,95; 1,90] <sup>#</sup>     |                 | >0,05    |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego | Zhang [2]                 | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,56 [0,49; 0,64]                  |                 | <0,05    |
|                                   | Bortman [7]               | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,56 [0,36; 0,86]                  |                 | <0,05    |
|                                   | Mamas [9]                 | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,57 [0,50; 0,64] <sup>&amp;</sup> |                 | <0,00001 |
|                                   | Liu [11]                  | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,60 [0,53; 0,68]             |                 | <0,05    |
|                                   | Zhu [12]                  | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,58 [0,44; 0,77]                  |                 | 0,0002   |
|                                   | Menichelli [13]           | rywaroksaban vs apiksaban<br>2,00 [1,60; 2,50] <sup>#</sup>     |                 | <0,05    |
| Mniejsze krwawienia               | Liu [11]                  | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,68 [0,63; 0,73]             |                 | <0,05    |
| Udar krwotoczny                   | Bortman [7]               | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,63 [0,23; 1,71]                  |                 | >0,05    |
|                                   | Mamas [9]                 | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,78 [0,69; 0,88] <sup>&amp;</sup> |                 | <0,0001  |
|                                   | Buckley [10]              | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,75 [0,58; 0,98]                  |                 | 0,04     |
|                                   | Liu [11]                  | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,86 [0,63; 1,17]             |                 | >0,05    |
|                                   | Menichelli [13]           | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,80 [1,10; 3,00] <sup>#</sup>     |                 | <0,05    |
| Jakiegokolwiek krwawienie         | Menichelli [13]           | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,30 [0,71; 2,20] <sup>#</sup>     |                 | >0,05    |

\*wartości przedstawione w referencjach. <sup>#</sup>wynik meta-analizy sieciowej. <sup>&</sup>meta-analiza typu *pair-wise*.

Wyniki zidentyfikowanych meta-analiz badań obserwacyjnych wskazują na korzystniejszy profil bezpieczeństwa apiksabanu względem rywaroksabanu, głównie w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia poważnych krwawień i krwawień z przewodu pokarmowego.

#### **Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa apiksabanu**

Apiksaban jest lekiem bardzo dobrze przebadanym w szerokiej populacji pacjentów stosującej lek w kilku zarejestrowanych wskazaniach i w różnych dawkach (od 2,5 mg do 5 mg). Częstymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących apiksaban były krwawienia, stłuczenia, krwawienia z nosa i krwiaki, co jest typowe dla leków przeciwzakrzepowych [21], [23]. W związku ze stosowaniem apiksabanu podczas wieloletniej praktyki klinicznej na całym świecie, nie należy się

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



spodziewać zidentyfikowania jakichkolwiek nowych zdarzeń/działań niepożądanych w trakcie terapii. Wyniki meta-analiz wskazują, że terapia apiksabanem może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamań względem eteksylanu dabigatranu, przy ogólnie porównywalnym ryzyku wystąpienia osteoporozy, demencji, krwawień z przewodu pokarmowego czy krwawień zakończonych zgonem względem dabigatranu i rywaroksabanu [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32].

### **Wyniki opracowań wtórnych - przeglądów systematycznych w subpopulacjach pacjentów**

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizą i meta-analiz sieciowych (opartych zarówno na wynikach badań RCT jak i badań obserwacyjnych) przeprowadzonych w subpopulacjach pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru wyszczególnionymi w ChPL Apixaban Adamed® [21] (niewydolność serca, podeszły wiek, cukrzyca), wskazują że:

- w subpopulacji chorych w podeszłym wieku:
  - skuteczność stosowania apiksabanu w profilaktyce udaru/zatorowości obwodowej [14], [16], [17] czy udaru niedokrwienności [15], [18] była porównywalna do skuteczności eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu, natomiast wyższa w referencji [15];
  - stosowanie wnioskowanej interwencji i komparatorów wiązało się z porównywalnym ryzykiem zgonu z jakichkolwiek przyczyn [14];
  - profil bezpieczeństwa apiksabanu był zbliżony do komparatorów [17], [18], przy czym na uwagę zasługuje fakt, że w części opracowań wykazano niższe ryzyko wystąpienia krwawień [14], [16] i krwawień śródczaszkowych w wyniku zastosowania apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu [14] a także krwawień z przewodu pokarmowego [15] i poważnych krwawień w porównaniu do obu komparatorów [15], [16];
- w subpopulacji chorych ze współistniejącą niewydolnością serca:
  - skuteczność stosowania apiksabanu w profilaktyce udaru/zatorowości obwodowej była porównywalna do skuteczności eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu [19];
  - ryzyko poważnych krwawień było porównywalne w wyniku zastosowania apiksabanu w porównaniu z eteksylanem dabigatranu i istotnie niższe w porównaniu z rywaroksabanem;
- w subpopulacji chorych ze współistniejącą cukrzycą:
  - skuteczność stosowania apiksabanu w profilaktyce udaru/zatorowości obwodowej była porównywalna do eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu [19];
  - ryzyko poważnych krwawień było porównywalne w wyniku zastosowania apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu [19].

### **Wyniki badania RCT z bezpośrednim porównaniem apiksabanu względem rywaroksabanu**

Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające efektywność kliniczną apiksabanu w bezpośrednim porównaniu do rywaroksabanu - Yoshimura i wsp. 2017 [1], w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych ablacji. Niemniej jednak z uwagi na szereg ograniczeń:

- braku informacji na temat odsetka pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (przy czym prawdopodobnie była to większość chorych, biorąc pod uwagę rozpowszechnienie tego typu AF w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków);
  - uwzględnienie jedynie okołozabiegowego a nie długoterminowego stosowania apiksabanu i rywaroksabanu oraz brak informacji o dawkowaniu ocenianych leków;
  - fakt przeprowadzenia badania w specyficznej subpopulacji pacjentów poddanych zabiegowi ablacji;
- badanie to zostało uznane za niewystarczająco reprezentatywne dla porównania wnioskowanej interwencji z rywaroksabanem, w związku z czym jego wyniki opisano w aneksie.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 21. Porównanie skuteczności apiksabanu względem rywaroksabanu w bezpośrednim porównaniu w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych ablacji [1].**

| Punkt końcowy                                           | Grupa badana<br>Apiksaban, N=50 | Grupa kontrolna,<br>rywaroksaban, N=55 | RR [95% CI]^      | Wartość p       |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|-------------------|-----------------|
| <b>Objawowa choroba zakrzepowo-zatorowa/udar, n (%)</b> | 0 (0%)                          | 0 (0%)                                 | -                 | 1,00*           |
| <b>Bezobjawowa mikrozatorowość, n (%)</b>               | 10 (20,0%)                      | 9 (16,4%)                              | 1,22 [0,55; 2,71] | 0,80*<br>>0,05^ |
| <b>Hemopericardium leczone perikardiocentezą, n (%)</b> | 1 (2,0%)                        | 2 (3,6%)                               | 0,55 [0,07; 4,08] | 1,00*<br>>0,05^ |

^wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. \*wartość podana w referencji.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy zastosowaniem apiksabanu i rywaroksabanu w zakresie ryzyka wystąpienia objawowej choroby zakrzepowo-zatorowej, bezobjawowej mikrozatorowości jak i hemopericardium leczonego perikardiocentezą, w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych ablacji.

U żadnego z pacjentów w badaniu nie wystąpił objawowy zawał mózgu (udar), przetoka przełykowo-lewoprzedsionkowa, blok węzła przedsionkowo-komorowego wysokiego stopnia ani zwężenie żyły płucnej.

#### **PODSUMOWANIE**

Podsumowując, wyniki przedstawione w analizie klinicznej wskazują na wysoką efektywność kliniczną i praktyczną apiksabanu w rozpatrywanym wskazaniu. Skuteczność kliniczna i praktyczna wnioskowanej interwencji jest co najmniej porównywalna względem eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu, natomiast profil bezpieczeństwa apiksabanu jest korzystniejszy niż komparatorów.

## 1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) apiksabanu (produkt leczniczy Apixaban Adamed®, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) stosowanego w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *non-valvular atrial fibrillation*, NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności (ang. *transient ischaemic attack*, TIA), wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca (klasa wg *New York Heart Association* [NYHA]  $\geq$  II).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) w ramach listy ambulatoryjnej.

## 2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

### 2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [165], a także w oparciu o Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [166].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych (C), poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne (C), wyniki zdrowotne (O), badania (S);
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);

- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

## 2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [165] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- Medline – dostęp przez PubMed;

- *Embase®*;
- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*;
- *European Medicines Agency (EMA)*;
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach 5.11.2025 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem obejmował ostatnie 5 lat (od 1 stycznia 2020 roku do 5.11.2025) z uwagi na bardzo dużą liczbę wyników wyszukiwania.

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz raportów HTA (o ile takie odnaleziono), przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

### **2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH**

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych dotyczących porównania z komparatorami, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań

nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach 5.11.2025 roku. Nie stosowano ograniczeń czasowych.

## 2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

### Kryteria włączenia badań pierwotnych

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

**(P) populację docelową pacjentów - (ang. *population*)** - populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca;

**(I) interwencję wnioskowaną - (ang. *intervention*)**, którą stanowi stosowanie apiksabanu (produkt leczniczy Apixaban Adamed®, 2,5 mg tabletki powlekane i 5mg tabletki powlekane) w celu prewencji udaru i zatorowości obwodowej, w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [21];

**(C) komparator - (ang. *comparison*)**, czyli interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu, który stanowi stosowanie: eteksylanu dabigatranu lub rywaroksabanu;

**(O) punkty końcowe** – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;

**(S) rodzaj badań klinicznych** (ang. *study*):

- badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne) uwzględniające porównanie wnioskowanej interwencji z komparatorami;
- badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych;
- badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
- badania przeprowadzone na ludziach.

Z uwagi na bardzo dużą ilość zidentyfikowanych w trakcie przeglądu baz danych badań pierwotnych i opracowań wtórnych, zastosowano dodatkowe kryteria włączenia i wykluczenia, opisane szczegółowo w rozdziałach 13.1 i 13.2.

### Kryteria włączenia opracowań wtórnych

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

**(P) populację docelową pacjentów - (ang. *population*)** - populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków

z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca;

**(I) interwencję wnioskowaną - (ang. *intervention*)**, którą stanowi stosowanie apiksabanu (produkt leczniczy Apixaban Adamed®, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) w celu prewencji udaru i zatorowości obwodowej, w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [21];

**(C) komparator - (ang. *comparison*)**, czyli interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi stosowanie: eteksylanu dabigatranu, rywaroksabanu;

**(O) punkty końcowe** – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;

**(S) rodzaj badań klinicznych** (ang. *study*):

- przeglądy systematyczne;
- meta-analizy / meta-analizy sieciowe (ang. *network meta-analysis*; NMA) lub raporty HTA;
- badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
- badania przeprowadzone na ludziach.

W analizie skuteczności klinicznej nie będą brane pod uwagę publikacje:

- dotyczące badań pierwotnych, w których apiksaban podawano:
  - w leczeniu innych wskazań niż prewencja udaru i zatorowości obwodowej u chorych z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka;
  - w dawkowaniu niezgodnym z zalecanym;
- dotyczące badań:
  - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne;
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
  - oceniających efektywność kosztową;
  - przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach *in vitro*;
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy/ meta-analizy sieciowej lub raportu HTA);
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych agencji dopuszczających leki do obrotu.

Z uwagi na bardzo dużą ilość zidentyfikowanych w trakcie przeglądu baz danych badań pierwotnych i opracowań wtórnych, zastosowano dodatkowe kryteria włączenia i wykluczenia, opisane szczegółowo w rozdziałach 13.1 i 13.2.

## 2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych zdarzeń niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji zdarzeń niepożądanych uwzględniano dane pochodzące ze źródeł informacji, takich jak:

- agencja EMA (ang. *European Medicines Agency*), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada*;
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i pozostałych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

## 2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz tytuły i abstrakty badań, na podstawie których opracowano listę publikacji wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji publikacji z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które

następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań pierwotnych i wtórnych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej ■■■■■■■■■■). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

Wyselekcjonowane badania pierwotne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

## **2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ**

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonane będzie zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [165].

### **2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH**

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [165] w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [167] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”.

Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);

- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [167].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [167].

## 2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniane będą pod kątem:

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badania klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [168], [169]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to

narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [169].

Ocena wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku [165], o ile takie zostały zidentyfikowane, przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [170].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, o ile takie zostały zidentyfikowane, przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [168]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 13.11. Tabele pomocnicze).

### 2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej);
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

### 2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOWANE] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
  - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
  - charakterystykę interwencji;
  - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
  - okres obserwacji;
  - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]);
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił;
  - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang., *standard deviation*) lub błędu standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz

z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

## 2.9. SYNTEZA DANYCH

### 2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ( $p < 0,05$ ). W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności: dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego. Dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji. Zaokrąglenia parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [171].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości  $p$ .

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto  $p < 0,05$  (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami  $< 0,05$ ).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego tj. migotania przedsionków pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki i epidemiologii choroby, a także wytycznych postępowania terapeutycznego oraz opis wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [172].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

**P) Populację pacjentów (ang. *population*)** w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowią dorośli pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca.

Migotanie przedsionków (AF) definiowane jest jako tachyarytmia nadkomorowa z nieskoordynowaną aktywacją elektryczną przedsionków i w konsekwencji nieskutecznym skurczem przedsionków [161]. Pobudzenia szerzące się z szybkością 310-600/min. powodują częściowe i nierównomierne skurcze poszczególnych włókien mięśnia przedsionków. Zamiast regularnych cykli skurczu i rozkurczu przedsionków wpadają one w „drżenie” [174]. Szybka (350 - 700/min) i nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadzi do utraty hemodynamicznej siły ich skurczu, z towarzyszącym niemiernym rytmem komór [173].

Przyczyny występowania migotania przedsionków można podzielić ogólnie na przyczyny:

- związane z sercem - m.in. nadciśnienie tętnicze, nabyte wady zastawkowe, choroba niedokrwienności serca, kardiomiopatie, wady wrodzone serca, zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, przebyte operacje serca, dysfunkcja węzła zatokowego (zespół tachykardia-bradykardia);
- niezwiązane z sercem - nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, ostre zakażenie, znieczulenie ogólne, choroby płuc, guz chromochłonny, otyłość, cukrzyca, zespół metaboliczny, przewlekła choroba nerek, nadmierna aktywność fizyczna (związana głównie z uprawianiem dyscyplin wytrzymałościowych), substancje o różnym działaniu (alkohol, tlenek węgla, kofeina, niektóre leki) [173].

W związku z brakiem skoordynowanego skurczu przedsionków, w niektórych miejscach (szczególnie w uszku lewego przedsionka) może dochodzić do zastojów krwi. W efekcie prowadzi to do zwiększonego prawdopodobieństwa zakrzepu i powikłań zakrzepowo-zatorowych, mogących manifestować się jako: udar, przemijające niedokrwienie mózgu, przejściowe zaburzenia widzenia, niedokrwienie rdzenia

kręgowego, jelit lub innych narządów. Mogą również występować nagłe objawy ubytków neurologicznych, ustępujące zwykle w okresie pierwszej doby [161], [174].

Migotanie przedsionków stanowi najczęstsze trwałe zaburzenie rytmu serca, wiążące się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwienności mózgu i zatorowości obwodowej [174]. Wykazano, że nawet krótkie, bezobjawowe napady AF zwiększają ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i zgonu [175]. Szacuje się, że od 20 do 30% wszystkich udarów niedokrwienności mózgu oraz 10% udarów kryptogennych jest związanych z migotaniem przedsionków. Przyczyną jest zatorowość sercowopochodna lub współistniejąca miażdżyca naczyń. U chorych z migotaniem przedsionków raportowane jest również od 1,5 do 3,5-krotne zwiększenie ryzyka zgonu spowodowanego z niewydolnością serca, chorobami współistniejącymi i udarem mózgu [161].

Strategia wyboru postępowania w celu prewencji udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków uzależniona jest od oceny ryzyka udaru mózgu, uwzględniającego czynniki ryzyka. Oceniane są one w oparciu o skalę oceny ryzyka udaru mózgu CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Uwzględnia ona takie czynniki ryzyka jak: zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65-74 lat, płeć żeńską. Pacjenci uzyskujący w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc wynik 0 w przypadku mężczyzn i 1 w przypadku kobiet definiowani są jako chorzy obciążeni małym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwienności mózgu lub zgonu ( $<1\%$  na rok) [161].

Z uwagi na starzenie się społeczeństw oraz zwiększającą się ilość chorób współistniejących, w najbliższych latach spodziewane jest znaczące zwiększenie zachorowalności na migotanie przedsionków. Szacuje się, że w roku 2035 szacowana liczba chorych z migotaniem przedsionków w Polsce wyniesie około 1 mln [174].

Wyniki zarówno światowych jak i polskich badań epidemiologicznych wskazują, że obecnie częstość występowania migotania przedsionków w populacji ogólnej plasuje się w zakresie 2-4% i zależy od wieku - około 70% chorych jest w wieku powyżej 65. lat, a częstość występowania AF w grupie wiekowej powyżej 85 lat szacowana jest na ponad 30%. Niezastawkowe migotanie przedsionków dotyczy około 95% chorych z AF. Ocena ryzyka wystąpienia udaru u zdecydowanej większości chorych ze zdiagnozowanym niezastawkowym migotaniem przedsionków wynosi ponad 2 punkty w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, co oznacza, że około 70-80% chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków będzie klasyfikować się do doustnej terapii antykoagulantem [172].

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie** apiksabanu (produkt leczniczy Apixaban Adamed®, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) w celu prewencji

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



udarowi i zatorowości obwodowej, w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [21].

Produkt Apixaban Adamed® przyjmuje się doustnie. Zalecana dawka apiksabanu to 5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

#### *Zmniejszenie dawki*

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) oraz z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek  $\geq 80$  lat, masa ciała  $\leq 60$  kg lub stężenie kreatyniny w surowicy  $\geq 1,5$  mg/dL (133 mikromole/L), zalecana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować długoterminowo [21].

Zmianę leczenia z produktów leczniczych przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na apiksaban (i odwrotnie) można przeprowadzić przy kolejnej planowej dawce. Nie należy podawać jednocześnie tych produktów leczniczych [21].

Dawkowanie apiksabanu w szczególnych grupach pacjentów jest szczegółowo opisane w ChPL Apixaban Adamed® [21].

Pod względem mechanizmu działania, apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Badania przedkliniczne apiksabanu na modelach zwierzęcych wykazały działanie przeciwzakrzepowe produktu w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żyłnej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy [21].

**(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną** we wnioskowanej populacji stanowi stosowanie eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu.

Z uwagi na fakt, że rywaroksaban i dabigatran należą do grupy NOAC, mają zarejestrowane i refundowane wskazania analogiczne jak w przypadku apiksabanu a ponadto są wymieniane na równorzędnej pozycji w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej [184], [185], [186], [187], [161], [188], zostały wybrane na komparatory dla wnioskowanej interwencji.

Szczegóły wyboru komparatora dla apiksabanu znajdują się w APD [172] w rozdziale 4.

Sposób refundacji komparatorów dla apiksabanu przedstawiono w poniższej tabeli.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 22. Zestawienie refundowanych w Polsce produktów leczniczych zawierających eteksylan dabigatranu lub rywaroksaban, w prewencji udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków (listopad 2025) [189].**

| Substancja czynna            | Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania          | Grupa limitowa                                                                | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Poziom odpłatności |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|--------------------|
| <b>Dabigatranum etexilat</b> | Dabigatran Eteksylan Stada, kaps. twarde, 110 mg, 60 szt. | 22.1, Leki przeciwzakrzepowe – bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa | 38,56                     | 40,87                     | 36,55                              | 30%                |
|                              | Dabigatran Eteksylan Stada, kaps. twarde, 150 mg, 60 szt. |                                                                               | 52,57                     | 52,57                     | 49,84                              |                    |
|                              | Daxanlo, kaps. twarde, 110 mg, 60 szt.                    |                                                                               | 42,12                     | 44,65                     | 36,55                              |                    |
|                              | Daxanlo, kaps. twarde, 150 mg, 60 szt.                    |                                                                               | 53,46                     | 56,67                     | 49,84                              |                    |
|                              | Mirexan, kaps. twarde, 110 mg, 60 szt.                    |                                                                               | 38,55                     | 40,86                     | 36,55                              |                    |
|                              | Mirexan, kaps. twarde, 150 mg, 60 szt.                    |                                                                               | 52,56                     | 55,72                     | 49,84                              |                    |
|                              | Telexer, kaps. twarde, 110 mg, 60 szt.                    |                                                                               | 56,05                     | 59,41                     | 36,55                              |                    |
|                              | Telexer, kaps. twarde, 150 mg, 180 szt.                   |                                                                               | 229,31                    | 243,06                    | 149,51                             |                    |
|                              | Telexer, kaps. twarde, 150 mg, 60 szt.                    |                                                                               | 64,80                     | 68,69                     | 49,84                              |                    |
|                              | Wasedoc, kaps. twarde, 110 mg, 60 szt.                    |                                                                               | 38,55                     | 40,86                     | 36,55                              |                    |
|                              | Wasedoc, kaps. twarde, 150 mg, 60 szt.                    |                                                                               | 52,55                     | 55,71                     | 49,84                              |                    |
| <b>Rivaroxabanum</b>         | Bevimlar, tabl. powł., 15 mg, 14 szt.                     | 22.1, Leki przeciwzakrzepowe – bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa | 20,19                     | 21,39                     | 25,58                              | 30%                |
|                              | Bevimlar, tabl. powł., 15 mg, 28 szt.                     |                                                                               | 40,37                     | 42,79                     | 51,17                              |                    |
|                              | Bevimlar, tabl. powł., 20 mg, 14 szt.                     |                                                                               | 26,91                     | 28,53                     | 34,11                              |                    |
|                              | Bevimlar, tabl. powł., 20 mg, 28 szt.                     |                                                                               | 53,83                     | 57,06                     | 68,22                              |                    |
|                              | Kardatuxan, tabl. powł., 15 mg, 100 szt.                  |                                                                               | 142,56                    | 151,11                    | 168,20                             |                    |
|                              | Kardatuxan, tabl. powł., 15 mg, 14 szt.                   |                                                                               | 19,96                     | 21,16                     | 25,58                              |                    |
|                              | Kardatuxan, tabl. powł., 15 mg, 28 szt.                   |                                                                               | 39,92                     | 42,31                     | 51,17                              |                    |
|                              | Kardatuxan, tabl. powł., 15 mg, 42 szt.                   |                                                                               | 59,88                     | 63,47                     | 75,34                              |                    |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Substancja czynna | Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Poziom odpłatności |
|-------------------|--------------------------------------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|--------------------|
|                   | Kardatuxan, tabl. powł., 20 mg, 100 szt.         |                | 190,08                    | 201,48                    | 220,13                             |                    |
|                   | Kardatuxan, tabl. powł., 20 mg, 14 szt.          |                | 26,61                     | 28,21                     | 34,11                              |                    |
|                   | Kardatuxan, tabl. powł., 20 mg, 28 szt.          |                | 53,22                     | 56,42                     | 67,58                              |                    |
|                   | Mibrex, tabl. powł., 15 mg, 28 szt.              |                | 40,37                     | 42,79                     | 51,17                              |                    |
|                   | Mibrex, tabl. powł., 20 mg, 28 szt.              |                | 53,83                     | 57,06                     | 68,22                              |                    |
|                   | Rixacam, tabl. powł., 15 mg, 14 szt.             |                | 20,19                     | 21,39                     | 25,58                              |                    |
|                   | Rixacam, tabl. powł., 15 mg, 28 szt.             |                | 40,37                     | 42,79                     | 51,17                              |                    |
|                   | Rixacam, tabl. powł., 15 mg, 42 szt.             |                | 60,56                     | 64,18                     | 76,05                              |                    |
|                   | Rixacam, tabl. powł., 20 mg, 14 szt.             |                | 26,91                     | 28,53                     | 34,11                              |                    |
|                   | Rixacam, kaps. twarde, 20 mg, 14 szt.            |                | 31,75                     | 33,65                     | 34,11                              |                    |
|                   | Rixacam, tabl. powł., 20 mg, 28 szt.             |                | 53,83                     | 57,06                     | 68,22                              |                    |
|                   | Runaplast, tabl. powł., 15 mg, 100 szt.          |                | 171,26                    | 181,53                    | 182,73                             |                    |
|                   | Runaplast, tabl. powł., 15 mg, 14 szt.           |                | 23,98                     | 25,41                     | 25,58                              |                    |
|                   | Runaplast, tabl. powł., 15 mg, 28 szt.           |                | 47,95                     | 50,82                     | 51,17                              |                    |
|                   | Runaplast, tabl. powł., 20 mg, 100 szt.          |                | 228,34                    | 242,05                    | 243,64                             |                    |
|                   | Runaplast, tabl. powł., 20 mg, 14 szt.           |                | 31,97                     | 33,89                     | 34,11                              |                    |
|                   | Runaplast, tabl. powł., 20 mg, 28 szt.           |                | 63,94                     | 67,77                     | 68,22                              |                    |
|                   | Thinban, tabl. powł., 15 mg, 30 szt.             |                | 46,17                     | 48,95                     | 54,82                              |                    |
|                   | Thinban, tabl. powł., 20 mg, 30 szt.             |                | 61,56                     | 65,25                     | 73,09                              |                    |
|                   | Vixargio, tabl. powł., 15 mg, 14 szt.            |                | 16,85                     | 17,86                     | 24,52                              |                    |
|                   | Vixargio, tabl. powł., 15 mg, 28 szt.            |                | 33,70                     | 35,72                     | 45,45                              |                    |
|                   | Vixargio, tabl. powł., 15 mg, 42 szt.            |                | 50,54                     | 53,58                     | 65,45                              |                    |
|                   | Vixargio, tabl. powł., 20 mg, 28 szt.            |                | 10,80                     | 11,45                     | 8,53                               |                    |
|                   | Vixargio, tabl. powł., 20 mg 14 szt.             |                | 22,46                     | 23,81                     | 31,54                              |                    |
|                   | Vixargio, tabl. powł., 20 mg, 28 szt.            |                | 44,93                     | 47,63                     | 58,79                              |                    |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq II$ ). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Substancja czynna | Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Poziom odpłatności |
|-------------------|--------------------------------------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|--------------------|
|                   | Xanirva, tabl. powł., 15 mg, 14 szt.             |                | 22,63                     | 23,99                     | 25,58                              |                    |
|                   | Xanirva, tabl. powł., 15 mg, 28 szt.             |                | 38,88                     | 41,21                     | 50,94                              |                    |
|                   | Xanirva, tabl. powł., 20 mg, 14 szt.             |                | 30,19                     | 32,00                     | 34,11                              |                    |
|                   | Xanirva, tabl. powł., 20 mg, 28 szt.             |                | 51,84                     | 54,95                     | 66,11                              |                    |
|                   | Xiltess, tabl. powł., 15 mg, 28 szt.             |                | 40,37                     | 42,79                     | 51,17                              |                    |
|                   | Xiltess, tabl. powł., 15 mg, 42 szt.             |                | 60,56                     | 64,18                     | 76,05                              |                    |
|                   | Xiltess, tabl. powł., 20 mg, 28 szt.             |                | 53,83                     | 57,06                     | 68,22                              |                    |
|                   | Zarixa, kaps. twarde, 15 mg, 28 szt.             |                | 42,18                     | 44,71                     | 51,17                              |                    |
|                   | Zarixa, kaps. twarde, 20 mg, 28 szt.             |                | 56,25                     | 59,62                     | 68,22                              |                    |
|                   | Zarixa, kaps. twarde, 20 mg, 56 szt.             |                | 112,49                    | 119,24                    | 134,40                             |                    |

**(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*)** – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - ryzyko wystąpienia udaru mózgu;
  - ryzyko wystąpienia zatorowości obwodowej;
  - ryzyko wystąpienia zgonu (zarówno z przyczyn sercowo-naczyniowych jak również z jakichkolwiek przyczyn);
  - ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego;
  - konsekwencje udaru mózgu;
- zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem;
- w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:
  - wystąpienia poważnych/ istotnych klinicznie krwawień;
  - wystąpienia innych niż poważne/ istotne klinicznie krwawienia;
  - wystąpienia krwawień z podziałem na miejsce wystąpienia;
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
  - przerwania terapii z powodu zdarzeń/działania niepożądanych;
  - wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*); w tym związanych z zastosowanym leczeniem;
  - wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;
  - wystąpienia zgonu.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.

---



Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

### 4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej i praktycznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz badania pierwotne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania apiksabanu w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (■■■■■). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (■■■■■).

## 4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

**Tabela 23. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania apiksabanu (produkt leczniczy Apixaban Adamed®) w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka.**

| Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                            | Porównanie                                                      | Rodzaj porównania                                                      | Referencja                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Randomizowane badania kliniczne dla interwencji wnioskowanej</b>                                                                                                                                                                                                       |                                            |                                                                 |                                                                        |                                            |
| Dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków, poddani zabiegowi ablacji (z uwagi na brak jednoznacznej informacji czy pacjenci mieli NVAF oraz stosowanie interwencji wnioskowanej i komparatora okołozabiegowo, w specyficznej subpopulacji, badanie to opisano w aneksie) |                                            | apiksaban vs rywaroksaban                                       | bezpośrednie                                                           | Yoshimura i wsp. 2017 [1]                  |
| <b>Opracowania (badania) wtórne - meta-analizy sieciowe (NMA) i meta-analizy z przeglądem systematycznym pozwalające na porównanie z komparatorami</b>                                                                                                                    |                                            |                                                                 |                                                                        |                                            |
| Dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową i umiarkowanym do wysokiego ryzykiem udaru - populacja ogólna                                                                                                                                   |                                            | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>apiksaban vs rywaroksaban | pośrednie w oparciu o wyniki badań RCT                                 | [2], [3], [4], [5]                         |
| Dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - populacja ogólna                                                                                                                                                                              |                                            | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>apiksaban vs rywaroksaban | bezpośrednie i pośrednie w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych       | [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13] |
| Dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - subpopulacje                                                                                                                                                                                  |                                            | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>apiksaban vs rywaroksaban | bezpośrednie i pośrednie w oparciu o wyniki badań RCT i obserwacyjnych | [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20]   |
| <b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa apiksabanu</b>                                                                                                                                                                                                                  |                                            |                                                                 |                                                                        |                                            |
| Pacjenci przyjmujący apiksaban                                                                                                                                                                                                                                            | European Medicines Agency (EMA)            | apiksaban                                                       | ChPL Apixaban Adamed® [21]                                             |                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                           | Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb |                                                                 | Dane ze zgłoszeń o zdarzeniach niepożądanych [22]                      |                                            |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Populacja                                                                           |                                                         | Porównanie                                                      | Rodzaj porównania | Referencja                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | <i>Food and Drug Administration (FDA)</i>               |                                                                 |                   | Najważniejsze informacje dotyczące przepisywania produktu leczniczego zawierającego apiksaban [23] |
| Dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków                                          | <i>NMA/meta-analizy oceniające tylko bezpieczeństwo</i> | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>apiksaban vs rywaroksaban |                   | [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32]                                               |
| <b>Badania RCT nieopublikowane, dotyczące porównania apiksabanu z komparatorami</b> |                                                         |                                                                 |                   |                                                                                                    |
| Dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków                                          |                                                         | Apiksaban vs rywaroksaban                                       |                   | [33]                                                                                               |
|                                                                                     |                                                         | Apiksaban vs rywaroksaban                                       |                   | [34]                                                                                               |
|                                                                                     |                                                         | Apiksaban vs rywaroksaban vs eteksylan dabigatranu vs edoksaban |                   | [35]                                                                                               |
|                                                                                     |                                                         | Apiksaban vs rywaroksaban vs eteksylan dabigatranu              |                   | [36]                                                                                               |

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA (ang. *European Medicines Agency*) - Europejska Agencja ds. Leków; FDA (ang. *Food and Drug Administration*) - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; NMA - ang. *network meta-analysis* (meta-analiza sieciowa), NOAC - doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K.

## **5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ APIKSABANU W PORÓWNANIU DO ETEKSylanu DABIGATranu I RYWAROKSABANu W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z CO NAJMNIEJ JEDNYM CZYNNIKIEM RYZYKA**

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (RCT) oceniające efektywność kliniczną apiksabanu w bezpośrednim porównaniu do rywaroksabanu - Yoshimura i wsp. 2017 [1], w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych ablacji. W badaniu tym nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy zastosowaniem apiksabanu i rywaroksabanu w zakresie ryzyka wystąpienia objawowej choroby zakrzepowo-zatorowej, bezobjawowej mikrozatorowości jak i hemopericardium leczonego parikardiocentezą, w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych ablacji. U żadnego z pacjentów w badaniu nie wystąpił objawowy zawał mózgu (udar), przetoka przełykowo-lewoprzedsionkowa, blok węzła przedsionkowo-komorowego wysokiego stopnia ani zwężenie żyły płucnej.

Niemniej jednak z uwagi na szereg ograniczeń:

- braku informacji na temat odsetka pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (przy czym prawdopodobnie była to większość chorych, biorąc pod uwagę rozpowszechnienie tego typu AF w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków);
- uwzględnienie jedynie okołozabiegowego a nie długoterminowego stosowania apiksabanu i rywaroksabanu oraz brak informacji o dawkowaniu ocenianych leków;
- fakt przeprowadzenia badania w specyficznej subpopulacji pacjentów poddanych zabiegowi ablacji; badanie to zostało uznane za niewystarczająco reprezentatywne dla porównania wnioskowanej interwencji z rywaroksabanem, w związku z czym jego wyniki opisano w aneksie, w rozdziale 13.5.

Nie zidentyfikowano innych randomizowanych badań klinicznych pozwalających na wiarygodne porównanie efektywności klinicznej apiksabanu względem rywaroksabanu, jak również nie odnaleziono żadnych badań RCT dla porównania apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu. Odszukano natomiast opracowania wtórne (meta analizy sieciowe - NMA i meta-analizy z przeglądem systematycznym), w których przeprowadzono porównanie pośrednie/ sieciowe pomiędzy apiksabanem i eteksylanem dabigatranu/ rywaroksabanem w oparciu o wyniki badań RCT [2], [3], [4], [5]. Zdecydowano o przedstawieniu wyników najnowszych opracowań wtórnych - z ostatnich 5 lat. Wyniki meta-analiz przedstawiono w rozdziale 5.1.

Z uwagi na zidentyfikowanie bardzo licznych badań o niższej wiarygodności, pozwalających na bezpośrednie porównanie efektywności praktycznej apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu (badania kohortowe, badania z rejestrów, opisy serii przypadków, badania

retrospektywne), w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki meta-analiz sieciowych - NMA i meta-analiz z przeglądem systematycznym [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], przeprowadzonych w oparciu o wyniki badań o niższej wiarygodności. Zdecydowano o przedstawieniu wyników najnowszych opracowań wtórnych - z ostatnich 5 lat, w rozdziale 5.2. Dodatkowo zidentyfikowano wyniki meta-analiz sieciowych - NMA i meta-analiz z przeglądem systematycznym przeprowadzonych w oparciu o wyniki badań RCT i badań o niższej wiarygodności, dotyczących subpopulacji z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru tj.: niewydolnością serca, wieku  $\geq 75$  lat, cukrzycą (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [21]) [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20]. Zdecydowano o przedstawieniu wyników najnowszych opracowań wtórnych - z ostatnich 5 lat, których wyniki przedstawiono w rozdziale 13.8.

### **5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ APIKSABANU W PORÓWNANIU DO ETEKSYLANU DABIGATRANU I RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z CO NAJMNIEJ JEDNYM CZYNNIKIEM RYZYKA - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/META ANALIZ SIECIOWYCH**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących apiksaban z eteksylanem dabigatranu i rywaroksabanem<sup>2</sup>. Zidentyfikowano natomiast dużą liczbę meta-analiz i meta-analiz sieciowych (ang. *network meta-analysis*; NMA), w których przeprowadzono pośrednie porównanie pomiędzy apiksabanem względem eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu (w oparciu o badania RCT), gdzie wspólnym komparatorem była warfaryna. Zdecydowano zatem o przeprowadzeniu porównania pomiędzy lekami z grupy NOAC (apiksaban vs rywaroksaban i apiksaban vs eteksylan dabigatranu) w oparciu o zidentyfikowane meta-analizy i NMA. Takie podejście zgodne jest z „Wytycznymi Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowanymi na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [165].

W związku ze zidentyfikowaniem bardzo dużej liczby badań wtórnych (odszukano kilkadziesiąt meta-analiz/NMA) dotyczących porównania interwencji wnioskowanej i komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, zdecydowano o uwzględnieniu wszystkich najnowszych meta-analiz/NMA dotyczących tego tematu z ostatnich 5 lat (od stycznia 2020 roku). Takie podejście zapewnia kompleksowy przegląd literatury dotyczący porównania efektywności klinicznej doustnych leków

<sup>2</sup> Poza badaniem RCT Yoshimura i wsp. 2017 [1] (apiksaban vs rywaroksaban), cechującym się licznymi ograniczeniami.

przeciwwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K, w oparciu o meta-analizy/NMA oparte o wyniki badań randomizowanych.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano opracowania wtórne do których włączono badania, w których analizowane interwencje stosowano w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków:

- meta-analizę, w ramach której przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy poszczególnymi NOAC z wykorzystaniem warfaryny jako wspólnego komparatora na podstawie zidentyfikowanych badań RCT (efektywność kliniczna), przeprowadzono też porównanie bezpośrednie pomiędzy poszczególnymi NOAC na podstawie meta-analizy badań obserwacyjnych (opisane w rozdziale 5.2.) - Zhang i wsp. 2021 [2];
- meta-analizę sieciową (NMA), w ramach której przeprowadzono porównanie pomiędzy poszczególnymi doustnymi lekami przeciwwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K (NOAC) - Antza i wsp. 2019 [3];
- przegląd systematyczny (opublikowany w roku 2020) meta-analiz sieciowych opartych na wynikach badań RCT, dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu względem apiksabanu (efektywność kliniczna), dodatkowo przeprowadzono porównanie bezpośrednie pomiędzy rywaroksabanem i apiksabanem na podstawie badań obserwacyjnych (opisane w rozdziale 5.2.) - Hill i wsp. 2020 [4];
- meta-analizę sieciową (NMA), w ramach której przeprowadzono porównanie pomiędzy poszczególnymi doustnymi lekami przeciwwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K (NOAC) oraz pomiędzy NOAC a VKA, na podstawie zidentyfikowanych badań RCT – Mai i wsp. 2025 [5].

Metodykę ww. badań opisano poniżej, natomiast charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do ww. badań opisano w rozdziale 13.4, ocenę wiarygodności w rozdziale 13.10, natomiast opis skal i kwestionariuszy w nich stosowanych w rozdziale 13.11.

**Tabela 24. Opis metodyki meta-analizy Zhang i wsp. 2021 [2].**

| Opis metodyki badania                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cel przeglądu</b>                        | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC), stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.                                                                                                             |
| <b>Przeszukane bazy danych</b>              | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <p>- PubMed/Medline, Embase do czerwca 2020 roku.</p> <p>W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji.</p>                                                                                                                                                      |
| <b>Kryteria włączenia/wykluczenia badań</b> | <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <p>- badania obejmujące dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków; klasyfikujących się do stosowania doustnych leków przeciwwkrzepliwych w celu prewencji udaru;</p> <p>- badania kliniczno-kontrolne i kohortowe, w których bezpośrednio porównywano eteksylan</p> |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Opis metodyki badania   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | <p>dabigatranu, apiksaban, rywaroksaban i edoksaban;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przypadku badań RCT włączano badania pozwalające na pośrednie porównanie leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K z wykorzystaniem warfaryny jako wspólnego komparatora.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- publikacje dotyczące włączonych badań, w których raportowano wyniki dla mniejszej populacji/ krótszego okresu obserwacji;</li> <li>- badania randomizowane w których nie porównywano skuteczności/ bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K pomiędzy sobą lub z warfaryną;</li> <li>- badania obserwacyjne, w których nie porównywano bezpośrednio doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K;</li> <li>- badania, w których nie wyodrębniono danych dla poszczególnych doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K;</li> <li>- badania, w których pacjenci dodatkowo poddani byli procedurze kardiowersji lub ablacji,</li> <li>- badania opisane jedynie w postaci abstraktów.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Oceniane interwencje    | <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistą witaminy K (NOAC).</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistą witaminy K, warfaryna.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Oceniane punkty końcowe | <p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- skuteczność: złożony punkt końcowy: udar mózgu lub zatorowość systemowa;</li> <li>- bezpieczeństwo: poważne krwawienie.</li> </ul> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <p><u>skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udar niedokrwienności;</li> <li>- zatorowość obwodowa,</li> <li>- udar krwotoczny,</li> <li>- zgon z jakichkolwiek przyczyn,</li> </ul> <p><u>bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- krwawienie śródczaszkowe,</li> <li>- poważne krwawienie z przewodu pokarmowego.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Metody badania          | <p><u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT przeprowadzona w oparciu o:</u><br/>narzędzie do oceny ryzyka błędu systematycznego (ROB) dla badań RCT.</p> <p><u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT przeprowadzona w oparciu o:</u><br/>ang. <i>Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions</i> (ROBINS-I).</p> <p><u>Ocena ryzyka błędu publikacji przeprowadzona w oparciu o:</u><br/>test Begga i test Eggera.</p> <p><u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zgodnie z wytycznymi <i>Cochrane Handbook of Systematic Reviews</i> i <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews</i> i <i>Meta-Analyses</i>.</li> </ul> <p>Zastosowano metodę Buchera w celu pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistą witaminy K w badaniach RCT, przyjmując warfarynę jako wspólny komparator. W przypadku badań obserwacyjnych zastosowano model efektów losowych z ograniczoną metodą estymatora największego prawdopodobieństwa do porównań bezpośrednich.</p> <p>Do meta-analizy włączano tylko dane dotyczące najwyższej stosowanej dawki leku. W celu oszacowania heterogeniczności włączonych badań zastosowano meta-regresję.</p> <p>Przeprowadzono 4 analizy wrażliwości: z zastosowaniem modelu efektów stałych, z wykluczeniem badań o wysokim ryzyku błędu systematycznego, z wykluczeniem badań nieraportujących wartości HR, z wykluczeniem badań obserwacyjnych z wysokim ryzykiem błędu systematycznego w poszczególnych domenach narzędzia ROBINS-I (służącego do oceny badań non-RCT).</p> <p>Przeprowadzono też analizę: prawdopodobieństwa rankingu i SUCRA (ang. <i>surface under the cumulative ranking</i>; powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu), korzyści klinicznych netto i NNTnet (ang. <i>number needed to treat for net effect</i>; liczba; która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie, dla efektu netto). Meta-analizę sieciową przeprowadzono z zastosowaniem modelu Bayesowskiego, zastosowano metodę</p> |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Opis metodyki badania                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p>Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa i oszacowano ogólne względne rankingi poszczególnych interwencji obliczając ich SUCRA. Wartość SUCRA mieści się w zakresie od 0 do 100%, wyższy wynik wskazuje na większe prawdopodobieństwo najlepszego efektu leczniczego terapii.</p> <p>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO:<br/> <a href="https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=191791">https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=191791</a>.</p>                                                                                                                                                          |
| <b>Badania włączone/<br/>wykluczone</b> | <p>Zidentyfikowano 36 badań, w tym 7 badań randomizowanych (uwzględniających 60 292 pacjentów) i 29 badań obserwacyjnych (uwzględniających 1 164 821 pacjentów).</p> <p>Do meta-analizy badań RCT włączono następujące badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-ARISTOTLE (apiksaban vs warfaryna) [153]</li> <li>-ENGAGE AF-TII 48 (edoksaban vs warfaryna) [159]</li> <li>-ROCKET AF (rywaroksaban vs warfaryna)</li> <li>-J-ROCKET-AF (rywaroksaban vs warfaryna)</li> <li>-Mao i wsp. 2014 (rywaroksaban vs warfaryna)</li> <li>-RE-LY (eteksylan dabigatranu vs warfaryna) [155]</li> <li>-Duraes i wsp. 2016 (eteksylan dabigatranu vs warfaryna) [159].</li> </ul> |
| <b>Ocena w skali AMSTAR 2</b>           | Krytycznie niska                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

**Tabela 25. Opis metodyki NMA Antza i wsp. 2019 [3].**

| Opis metodyki badania                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cel przeglądu</b>                        | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistą witaminy K stosowanych w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Przeszukane bazy danych</b>              | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <p>- PubMed/Medline, ClinicalTrials.gov, Cochrane Library i PROSPERO do września 2017 roku.</p> <p>W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Kryteria włączenia/wykluczenia badań</b> | <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania obejmujące pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków;</li> <li>- badania randomizowane, przeglądy systematyczne i meta-analizy w celu identyfikacji badań RCT;</li> <li>- badania dotyczące leczenia doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi niebędącymi antagonistą witaminy K w porównaniu do warfaryny.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania nierandomizowane, przeglądy systematyczne/ meta-analizy badań o niskiej wiarygodności, przeglądy niesystematyczne;</li> <li>- badania bez grupy kontrolnej, badania, w których komparatorem nie była warfaryna;</li> <li>- artykuły w języku innym niż angielski.</li> </ul> |
| <b>Oceniane interwencje</b>                 | <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>-doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistą witaminy K.</p> <p><u>Komparator:</u><br/>warfaryna.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b>              | <p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- skuteczność: złożony punkt końcowy: udar mózgu lub zatorowość systemowa;</li> <li>- bezpieczeństwo: poważne krwawienie.</li> </ul> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <p><u>skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-udar niedokrwienności;</li> <li>-udar krwotoczny;</li> <li>- zgon z jakichkolwiek przyczyn;</li> <li>- zawał mięśnia sercowego;</li> </ul> <p><u>bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie;</li> <li>-krwawienie z przewodu pokarmowego.</li> </ul>                                                                                                                                                    |
| <b>Metody badania</b>                       | <u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT przeprowadzona w oparciu o:</u><br>ang. Cochrane risk of bias tool                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Opis metodyki badania                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p><u>Metody przeprowadzenia NMA:</u></p> <p>- dowody z porównań bezpośrednich z badań RCT wykorzystano do stworzenia sieci dla każdego punktu końcowego, a efekty pośrednie obliczono, aby uwzględnić łączny efekt dla każdego leczenia. Wykorzystano metodę efektów losowych. W przypadku braku porównań bezpośrednich w badaniach RCT, wykorzystano porównanie pośrednie, w którym wspólnym komparatorem była warfaryna. Ranking interwencji został ustalony przy użyciu współczynników P.</p> <p>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO:<br/> <a href="https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=78915">https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=78915</a>.</p>                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Badania włączone/<br/>wykluczone</b> | <p>Zidentyfikowano 18 badań randomizowanych, do meta-analizy sieciowej włączono 9 badań RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PETRO (eteksylan dabigatranu vs warfaryna) [156]</li> <li>- RE-LY (eteksylan dabigatranu vs warfaryna) [155]</li> <li>- NCT01136408 (eteksylan dabigatranu vs warfaryna)</li> <li>- Weitz 2010 (edoksaban vs warfaryna) [157]</li> <li>- ROCKET AF (rywaroksaban vs warfaryna)</li> <li>- ARISTOTLE (apiksaban vs warfaryna) [153]</li> <li>- ARISTOTLE-J (apiksaban vs warfaryna) [154]</li> <li>- Chung 2011 (edoksaban vs warfaryna) [158]</li> <li>- ENGAGE AF-TII 48 (edoksaban vs warfaryna) [159].</li> </ul> <p>Z meta-analizy sieciowej wykluczono: badania, w których pacjenci poddani byli dodatkowej procedurze, w których rywaroksaban stosowany był w dawce niezgodnej z zalecaną lub w których docelowy wskaźnik INR podczas leczenia warfaryną nie wynosił 2,0-3,0.</p> |
| <b>Ocena w skali AMSTAR<br/>2</b>       | Krytycznie niska                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Tabela 26. Opis metodyki meta-analizy Hill i wsp. 2020 [4].

| Opis metodyki badania                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cel przeglądu</b>                        | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) tj. rywaroksabanu oraz apiksabanu, stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Przeszukane bazy danych</b>              | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <p>- MEDLINE (via PubMed), Embase (via Embase.com) oraz Cochrane. Wyszukiwano badania wtórne typu <i>network meta-analysis</i> uwzględniające badania RCT opublikowane od 1 stycznia 2012 roku do 7 lutego 2018 roku, oraz badania obserwacyjne opublikowane od 1 stycznia 2003 roku do 7 lutego 2018 roku.</p> <p>W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Kryteria włączenia/wykluczenia badań</b> | <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania wtórne z meta-analizą sieciową oparte na danych z badań RCT, w których porównywano efekty kliniczne rywaroksabanu i apiksabanu u pacjentów w wieku <math>&gt;18</math> lat z niezastawkowym migotaniem przedsionków (w przypadku populacji mieszanej wymagane było, aby <math>\geq 90\%</math> chorych miało rozpoznanie niezastawkowego migotania przedsionków),</li> <li>- badania opublikowane w języku angielskim;</li> <li>- kohortowe, prospektywne lub retrospektywne badania obserwacyjne, dane z rejestrów medycznych.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- meta-analizy z porównaniem pośrednim obejmującym inne NOAC;</li> <li>- badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej, raporty przypadków, serie przypadków,</li> <li>- przeglądy systematyczne/ meta-analizy obejmujące dane z badań obserwacyjnych; epidemiologicznych, innych niż RCT.</li> </ul> |
| <b>Oceniane interwencje</b>                 | <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>- doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistą witaminy K (NOAC) - rywaroksaban.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <p>- NOAC - apiksaban.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Opis metodyki badania           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oceniane punkty końcowe         | <p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udar/ zatorowość obwodowa;</li> <li>- poważne krwawienia.</li> </ul> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udar niedokrwienny;</li> <li>- udar krwotoczny.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Metody badania                  | <p><u>Ocena błędu dla meta-analiz sieciowych w oparciu o:</u><br/>ang. <i>NICE Decision Support Unit (DSU)</i>.</p> <p><u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT przeprowadzona w oparciu o:</u><br/>ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) tool</i>.</p> <p><u>Ocena ryzyka błędu publikacji przeprowadzona w oparciu o:</u><br/>Brak danych.</p> <p><u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>.</li> </ul> <p>W opracowaniu zestawiono wyniki opublikowanych już meta-analiz.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Badania włączone/<br>wykluczone | <p>W wyniku przeglądu zidentyfikowano 485 abstraktów dotyczących badań wtórnych z meta-analizą opartą na danych z badań RCT. Spośród 120 publikacji ocenionych na podstawie pełnych tekstów, do niniejszego opracowania włączono 21 badań wtórnych.</p> <p>Zidentyfikowano 5340 abstraktów badań opartych na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej. Z 1370 badań zweryfikowanych na podstawie pełnotekstowych publikacji, 5 obserwacyjnych badań kohortowych spełniło kryteria włączenia do niniejszego opracowania.</p> <p>W 13 meta-analizach zastosowano porównanie bayesowskie, w 5 badaniach – metodę Butchera, a w 1 badaniu - podejście częstotliwościowe. W pozostałych publikacjach nie podano metody porównań. W 5 z 21 badań wtórnych oceniano określone subpopulacje pacjentów, np. chorych z udarem/ przemijającym atakiem niedokrwiennym w wywiadzie, z niewydolnością nerek lub przewlekłą chorobą nerek, z przetrwałym lub napadowym migotaniem przedsionków.</p> <p>W przypadku badań meta-analiz opartych na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej oparte były one na retrospektywnych badaniach kohortowych, w 5 badaniach wykorzystano dane z rejestrów administracyjnych, a w 1 – z medycznego rejestru pacjentów.</p> |
| Ocena w skali AMSTAR 2          | NISKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Tabela 27. Opis metodyki meta-analizy Mai i wsp. 2025 [5].

| Opis metodyki badania                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cel przeglądu                        | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych (DOAC) w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Przeszukane bazy danych              | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>PubMed</i>, <i>Embase</i> oraz <i>Web of Science</i> do 31 sierpnia 2024 roku.</li> </ul> <p>W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Kryteria włączenia/wykluczenia badań | <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania RCT przeprowadzone w populacji pacjentów z rozpoznaniem migotania przedsionków w wieku <math>\geq 18</math> lat, u których stosowano doustne antykoagulanty w celu zapobiegania udarowi mózgu lub zatorowości systemowej. Czas trwania interwencji musiał być dłuższy niż 6 miesięcy, a badania musiały być opublikowane w języku angielskim. Ponadto uwzględniono badania, w których raportowano wyniki będące przedmiotem zainteresowania.</li> </ul> <p>Oceniane punkty końcowe: poważne zdarzenia niedokrwienne, do których należały udar mózgu lub zatorowość systemowa (SSE), zawał mięśnia sercowego, poważne krwawienie (MB) zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH) oraz śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (ACM). Złożony wynik skuteczności zdefiniowano jako połączenie poważnych zdarzeń niedokrwiennych, w tym SSE, zawału mięśnia sercowego i ACM. Ponadto, korzyść kliniczna netto (NCB) zdefiniowano jako połączenie SSE, zawału</p> |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Opis metodyki badania               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | <p>mięśnia sercowego, ACM i MB, co zapewnia kompleksową ocenę ogólnej skuteczności i bezpieczeństwa badanych interwencji).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z analizy wykluczono migotanie przedsionków i umiarkowane do ciężkiego zwężenie zastawki mitralnej, mechaniczne protezy zastawkowe lub reumatyczne migotanie przedsionków, a także badania łączące wiele leków przeciwzakrzepowych z DOAC bez spójnej strategii między grupą interwencyjną a grupą kontrolną. Wykluczono również badania II fazy dotyczące ustalania dawki, badania przedkliniczne, badania farmakokinetyczne I fazy, RCT z interwencją trwającą krócej niż 6 miesięcy oraz badania opublikowane w językach innych niż angielski.</li> </ul> |
| <b>Oceniane interwencje</b>         | <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doustne leki przeciwkrzepliwe (DOAC) – w tym apiksaban, eteksylan dabigatranu, rywaroksaban.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b>      | <p>Oceniane punkty końcowe: poważne zdarzenia niedokrwienne, do których należały udar mózgu lub zatorowość systemowa (SSE), zawał mięśnia sercowego, poważne krwawienie (MB) zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH) oraz śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (ACM). Złożony wynik skuteczności zdefiniowano jako połączenie poważnych zdarzeń niedokrwiniowych, w tym SSE, zawału mięśnia sercowego i ACM. Ponadto, korzyść kliniczna netto (NCB) zdefiniowano jako połączenie SSE, zawału mięśnia sercowego, ACM i MB, co zapewnia kompleksową ocenę ogólnej skuteczności i bezpieczeństwa badanych interwencji).</p>                                                                                                          |
| <b>Metody badania</b>               | <p><u>Ocena błędów dla meta-analiz sieciowych w oparciu o:</u><br/>Narzędzie ang. Risk of Bias 2 (RoB2).</p> <p><u>Ocena ryzyka błędów publikacji przeprowadzona w oparciu o:</u><br/>Funnel plot (wykresy lejkowe)</p> <p><u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>.</li> </ul> <p>Przegląd zarejestrowany na PROSPERO (CRD42024588472)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Badania włączone/ wykluczone</b> | <p>Zidentyfikowano 11 badań randomizowanych, które włączono do przeglądu, w tym 3 badania dla apiksabanu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ARISTOTLE (apiksaban vs warfaryna) [153]</li> <li>- AXADIA-AFNET 8 (apiksaban vs warfaryna)</li> <li>- RENAL-AF (apiksaban vs warfaryna).</li> </ul> <p>W większości badań uczestniczyli pacjenci z NVAf.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Ocena w skali AMSTAR 2</b>       | NISKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

### 5.1.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ APIKSABANU W PORÓWNIANIU DO ETEKSYLANU DABIGATRANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z CO NAJMNIEJ JEDNYM CZYNNIKIEM RYZYKA - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/META ANALIZ SIECIOWYCH

Analiza efektywności klinicznej apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu została przeprowadzona w oparciu o meta-analizę Zhang i wsp. 2021 [2], meta-analizę sieciową Antza i wsp. [3] oraz Mai i wsp. 2025 [5], w których porównywano stosowanie apiksabanu w dawce 5 mg 2x dobę z eteksylanem dabigatranu w dawce 150/ 110 mg.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



#### 5.1.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ APIKSABANU W PORÓWNANIU DO ETEKSYLANU DABIGATRANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z CO NAJMNIEJ JEDNYM CZYNNIKIEM RYZYKA - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/META ANALIZ SIECIOWYCH

Udar mózgu lub zatorowość systemowa/ udar mózgu/ zatorowość obwodowa/ zgon z jakichkolwiek przyczyn

**Tabela 28. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do eteksyłanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza z porównaniem pośrednim [2].**

| Punkt końcowy                      | Liczba włączonych badań/ pacjentów | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------|-------|
|                                    |                                    | HR [95% CI]*              |                                          |       |
| Udar mózgu lub zatorowość obwodowa | 3/15 211                           | 0,92 [0,54, 1,57]         |                                          | >0,05 |
| Udar mózgu                         | 2/15 196                           | 1,23 [0,92, 1,67]         |                                          | >0,05 |
| Zatorowość obwodowa                | 2/15 196                           | 1,02 [0,37, 2,86]         |                                          | >0,05 |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn      | 3/15 211                           | 0,91 [0,72, 1,17]         |                                          | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

W meta-analizie Zhang i wsp. 2021 wykazano, że zastosowanie rywaroksabanu w dawce 5 mg 2 x na dobę w porównaniu do eteksyłanu dabigatranu w dawce 110 mg lub 150 mg 2 x na dobę w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej, udaru, zatorowości obwodowej oraz zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Analiza wrażliwości (uwzględniająca tylko badania o niskim ryzyku błędu systematycznego) potwierdziła brak różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej [2].

W odniesieniu do korzyści klinicznych netto, obliczono, że parametr ARR (ang. *absolute risk reduction*; bezwzględne zmniejszenie ryzyka) w odniesieniu do wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej wynosił 0,0059 dla apiksabanu i 0,0110 dla eteksyłanu dabigatranu (w porównaniu do warfaryny). Liczba osób, które muszą być leczone, aby uzyskać korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat*

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



for benefit; NNTB) wynosiła 168 dla apiksabanu i 91 dla eteksylanu dabigatranu [2].

**Tabela 29. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2].**

| Interwencja                               | SUCRA* |
|-------------------------------------------|--------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> |        |
| <b>Apiksaban</b>                          | 80,3%  |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b>              | 1,9%   |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę miał wyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią w zakresie redukcji ryzyka udaru lub zatorowości obwodowej niż eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg lub 150 mg 2 x na dobę. Należy zaznaczyć, że apiksaban znalazł się na drugim miejscu spośród wszystkich leków z grupy doustnych antykoagulantów pod względem skuteczności [2].

**Tabela 30. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [3].**

| Dawka eteksylanu dabigatranu       | Grupa badana<br>Apiksaban 5 mg 2x dobę | Grupa kontrolna<br>Eteksylan dabigatranu | p*    |
|------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|-------|
|                                    | OR [95% CI]*                           |                                          |       |
| Udar mózgu lub zatorowość obwodowa |                                        |                                          |       |
| 110 mg 2 x na dobę                 | 0,87 [0,66; 1,14]                      |                                          | >0,05 |
| 150 mg 2 x na dobę                 | 1,20 [0,90; 1,60]                      |                                          | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

W meta-analizie sieciowej Antza i wsp. 2019 [3] wykazano, że zastosowanie apiksabanu w dawce 5 mg 2x dobę w porównaniu z eteksylanem dabigatranu (w dawce 110 mg jak i 150 mg 2x dobę) wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie szans wystąpienia udaru mózgu lub zatorowości obwodowej.

W meta-analizie sieciowej Antza i wsp. 2019 [3] przedstawiono ranking analizowanych interwencji leczniczych przy użyciu współczynników P, pozwalających na uszeregowanie interwencji w ciągłej skali 0-1. Na podstawie współczynników P uszeregowano interwencje od najlepszej do najgorszej. Wspólnym komparatorem była warfaryna.

**Tabela 31. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [3].**

| Punkt końcowy                                           | Porównanie względem warfaryny,<br>OR [95% CI]* |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Udar niedokrwienny</b>                               |                                                |
| <b>Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę</b> | 0,77 [0,60; 0,98]                              |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy                                    | Porównanie względem warfaryny, OR [95% CI]* |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę               | 0,92 [0,74; 1,11]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę | 1,12 [0,89; 1,41]                           |
| <b>Udar krwotoczny</b>                           |                                             |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę | 0,26 [0,14; 0,50]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę | 0,31 [0,17; 0,57]                           |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę               | 0,51 [0,35; 0,75]                           |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>             |                                             |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę | 0,88 [0,77; 1,01]                           |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę               | 0,89 [0,79; 1,00]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę | 0,91 [0,80; 1,04]                           |
| <b>Zawał mięśnia sercowego</b>                   |                                             |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę               | 0,88 [0,66; 1,17]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę | 1,37 [0,99; 1,90]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę | 1,41 [1,02; 1,94]                           |

\*wartości przedstawione w referencji.

W odniesieniu do ilorazu szans wystąpienia udaru niedokrwinnego apiksaban w dawce 5 mg 2x dobę był lepszy niż eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg i gorszy niż eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg. W odniesieniu do ilorazu szans wystąpienia udaru krwotocznego apiksaban w dawce 5 mg 2x dobę był gorszy od eteksylanu dabigatranu w dawce 110 mg i 150 mg. W odniesieniu do ilorazu szans wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn apiksaban w dawce 5 mg 2x dobę był lepszy niż eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg i gorszy od dabigatranu w dawce 150 mg. Apiksaban w dawce 5 mg 2x dobę był lepszy niż eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg i 150 mg w odniesieniu do ilorazu szans wystąpienia zawału mięśnia sercowego [3].

**Tabela 32. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [5].**

| Dawka eteksylanu dabigatranu                                                                                | Grupa badana<br>Apiksaban                     | Grupa kontrolna<br>Eteksylan dabigatranu | p*            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------|---------------|
|                                                                                                             | RR [95% CI]*                                  |                                          |               |
| Udar mózgu lub zatorowość<br>obwodowa                                                                       | 1,00 [0,59; 1,68]                             |                                          | >0,05         |
| Zawał serca                                                                                                 | 0,63 [0,42; 0,94]                             |                                          | <b>0,0075</b> |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn                                                                               | Dabigatran vs apiksaban:<br>0,99 [0,86; 1,15] |                                          | >0,05         |
| Korzyść kliniczna netto<br>(wszystkie ww. punkty<br>końcowe z zakresu skuteczności<br>+ poważne krwawienia) | 0,96 [0,85; 1,08]                             |                                          | >0,05         |

\*wartości przedstawione w referencji.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



W meta-analizie sieciowej Mai i wsp. 2025 [5] wykazano, że zastosowanie apiksabanu w porównaniu z eteksylanem dabigatranu wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia: udaru mózgu lub zatorowości obwodowej, zgonu z jakichkolwiek przyczyn jak również w zakresie złożonego punktu końcowego – korzyści klinicznej netto. Wykazano natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zawału serca w wyniku zastosowania apiksabanu w porównaniu z eteksylanem dabigatranu.

**Tabela 33. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [5].**

| Punkt końcowy                             | SUCRA* |
|-------------------------------------------|--------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> |        |
| <b>Apiksaban</b>                          | 0,57   |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b>              | 0,57   |
| <b>Zawał serca</b>                        |        |
| <b>Apiksaban</b>                          | 0,78   |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b>              | 0,03   |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>      |        |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b>              | 0,55   |
| <b>Apiksaban</b>                          | 0,52   |
| <b>Korzyść kliniczna netto</b>            |        |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b>              | 0,51   |
| <b>Apiksaban</b>                          | 0,47   |

\*wartości przedstawione w referencji.

W rankingu SUCRA w odniesieniu do:

- ryzyka wystąpienia udaru niedokrwienności lub zatorowości obwodowej apiksaban i eteksylan dabigatranu miały porównywalne szanse na bycie najlepszą terapią;
- ryzyka wystąpienia zawału serca apiksaban miał wyższą szansę bycia najlepszą terapią w porównaniu do eteksylanu dabigatranu;
- ryzyka wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny jak również korzyści klinicznej netto, apiksaban miał nieznacznie niższą szansę bycia najlepszą terapią w porównaniu do eteksylanu dabigatranu.

### 5.1.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA APIKSABANU W PORÓWNANIU DO ETEKSYLANU DABIGATRANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z CO NAJMNIEJ JEDNYM CZYNNIKIEM RYZYKA - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/META ANALIZ SIECIOWYCH

#### Poważne krwawienia

**Tabela 34. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza z porównaniem pośrednim [2].**

| Punkt końcowy                                   | Liczba włączonych badań/<br>pacjentów | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------|-------|
|                                                 |                                       | HR [95% CI]*              |                                          |       |
| Poważne krwawienia                              | 3/15 211                              | 0,74 [0,61; 0,91]         |                                          | <0,05 |
| Poważny krwotok<br>śródczaszkowy                | 2/15 196                              | 1,05 [0,63; 1,76]         |                                          | >0,05 |
| Poważne krwawienie<br>z przewodu<br>pokarmowego | 2/15 196                              | 0,59 [0,42; 0,83]         |                                          | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

W meta-analizie Zhang i wsp. 2021 wykazano, że zastosowanie apiksabanu w dawce 5 mg 2 x na dobę w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w dawce 110 mg lub 150 mg 2 x na dobę w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia poważnego krwawienia ogółem i poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poważnych krwotoków śródczaszkowych. Analiza wrażliwości (uwzględniająca tylko badania o niskim ryzyku błędu systematycznego) potwierdziła brak różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poważnych krwawień [2]. W odniesieniu do korzyści klinicznych netto, obliczono, że parametr ARI (ang. *absolute risk increase*; bezwzględne zwiększenie ryzyka) w odniesieniu do wystąpienia poważnych krwawień wynosił -0,0151 dla apiksabanu i -0,0042 dla eteksylanu dabigatranu (w porównaniu do warfaryny). Liczba osób u których leczenie wywołało negatywny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for harm*; NNTH) wynosiła -66 dla apiksabanu i -238 dla eteksylanu dabigatranu [2].

**Tabela 35. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2].**

| Interwencja               | SUCRA* |
|---------------------------|--------|
| <b>Poważne krwawienia</b> |        |
| Apiksaban                 | 91,3%  |
| Eteksylan dabigatranu     | 52,8%  |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Apiksaban miał wyższe prawdopodobieństwo bycia lepszą terapią w zakresie redukcji ryzyka poważnych krwawień niż eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg lub 150 mg 2 x na dobę [2].

**Tabela 36. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [3].**

| Dawka eteksylanu dabigatranu | Grupa badana<br>Apiksaban 5 mg 2x dobę | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|-------|
|                              | OR [95% CI]*                           |                                          |       |
| Poważne krwawienia           |                                        |                                          |       |
| 110 mg                       | 0,87 [0,70; 1,07]                      |                                          | >0,05 |
| 150 mg                       | 0,75 [0,61; 0,92]                      |                                          | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

W meta-analizie sieciowej Antza i wsp. 2019 [3] wykazano, że zastosowanie apiksabanu w dawce 5 mg 2x dobę w porównaniu z eteksylanem dabigatranu w dawce 150 mg, wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ilorazem szans wystąpienia poważnych krwawień, w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy apiksabanem w dawce 5 mg 2x dobę i eteksylanem dabigatranu w dawce 110 mg w odniesieniu do ilorazu szans wystąpienia poważnych krwawień, w analizowanej populacji chorych [3].

#### Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienia/ krwawienie z przewodu pokarmowego

W meta-analizie sieciowej Antza i wsp. 2019 [3] przedstawiono ranking analizowanych interwencji leczniczych przy użyciu współczynników P, pozwalających na uszeregowanie interwencji w ciągłej skali 0-1. Na podstawie współczynników P uszeregowano interwencje od najlepszej (najbezpieczniejszej) do najgorszej. Wspólnym komparatorem była warfaryna.

**Tabela 37. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów profilu bezpieczeństwa [3].**

| Punkt końcowy                                           | Porównanie względem warfaryny,<br>OR [95% CI]* |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienia</b>  |                                                |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2x dobę</b>                   | 0,67 [0,60; 0,75]                              |
| <b>Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę</b> | 0,66 [0,20; 2,22]                              |
| <b>Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę</b> | 1,30 [0,60; 2,80]                              |
| <b>Krwawienia z przewodu pokarmowego</b>                |                                                |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2x dobę</b>                   | 0,88 [0,67; 1,14]                              |
| <b>Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę</b> | 1,11 [0,87; 1,43]                              |
| <b>Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę</b> | 1,52 [1,20; 1,92]                              |

\*wartości przedstawione w referencji.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Zarówno w odniesieniu do ilorazu szans wystąpienia klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień jak również krwawień z przewodu pokarmowego, apiksaban w dawce 5 mg 2x dobę był wyżej w rankingu (był bezpieczniejszy) niż eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg i eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg [3].

**Tabela 38. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [5].**

| Dawka eteksylanu dabigatranu | Grupa badana<br>Apiksaban | Grupa kontrolna<br>Eteksylan dabigatranu | p*    |
|------------------------------|---------------------------|------------------------------------------|-------|
|                              | RR [95% CI]*              |                                          |       |
| Poważne krwawienia           | 0,98 [0,34; 2,80]         |                                          | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

W meta-analizie sieciowej Mai i wsp. 2025 [5] wykazano, że zastosowanie apiksabanu w porównaniu z eteksylanem dabigatranu wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia poważnych krwawień.

**Tabela 39. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień [5].**

| Punkt końcowy                | SUCRA* |
|------------------------------|--------|
| <b>Poważne krwawienia</b>    |        |
| <b>Apiksaban</b>             | 0,55   |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b> | 0,52   |

\*wartości przedstawione w referencji.

W rankingu SUCRA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poważnych krwawień apiksaban miał nieznacznie wyższą szansę bycia najbezpieczniejszą terapią w porównaniu do eteksylanu dabigatranu.

## 5.1.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ APIKSABANU W PORÓWNANIU DO RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z CO NAJMNIEJ JEDNYM LUB KILKOMA CZYNNIKAMI RYZYKA - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/META ANALIZ SIECIOWYCH

Analiza efektywności klinicznej apiksabanu względem rywaroksabanu została przeprowadzona w oparciu o meta-analizę Zhang i wsp. 2021 [2], meta-analizę sieciową Antza i wsp. 2019 [3] oraz Mai i wsp. 2025 [5] i przegląd systematyczny zidentyfikowanych meta-analiz sieciowych (NMA) opartych o wyniki badań RCT [4], w których porównywano stosowanie apiksabanu w dawce 5/ 2,5 mg względem rywaroksabanu w dawce 20/ 15 mg.

### 5.1.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ APIKSABANU W PORÓWNANIU DO RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z CO NAJMNIEJ JEDNYM CZYNNIKIEM RYZYKA - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/META ANALIZ SIECIOWYCH

Udar mózgu lub zatorowość systemowa/ udar mózgu/ zatorowość obwodowa/ zgon z jakichkolwiek przyczyn

**Tabela 40. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza z porównaniem pośrednim [2].**

| Punkt końcowy                      | Liczba włączonych badań/ pacjentów | Grupa kontrolna apiksaban | Grupa badana rywaroksaban | p*    |
|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
|                                    |                                    | HR [95% CI]*              |                           |       |
| Udar mózgu lub zatorowość obwodowa | 4/ 17 243                          | 1,04 [0,83; 1,29]         |                           | >0,05 |
| Udar mózgu                         | 3/ 10 112                          | 1,14 [0,64; 2,05]         |                           | >0,05 |
| Zatorowość obwodowa                | 2/ 16 251                          | 3,78 [1,16; 12,31]        |                           | <0,05 |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn      | 3/ 16 890                          | 1,03 [0,83; 1,28]         |                           | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

W meta-analizie Zhang i wsp. 2021 wykazano, że zastosowanie apiksabanu w dawce 5 mg 2 x na dobę w porównaniu z rywaroksabanem w dawce 15 mg/ 20 mg 1 raz na dobę w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia zatorowości obwodowej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej, udaru oraz zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$ II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Analiza wrażliwości (uwzględniająca tylko badania o niskim ryzyku błędu systematycznego) potwierdziła brak różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej [2].

**Tabela 41. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla rywaroksabanu i apiksabanu [2].**

| Interwencja                               | SUCRA* |
|-------------------------------------------|--------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> |        |
| <b>Rywaroksaban</b>                       | 84,6%  |
| <b>Apiksaban</b>                          | 80,3%  |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

Rywaroksaban w dawce 15 mg/ 20 mg 1 x na dobę miał nieznacznie wyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią w zakresie redukcji ryzyka udaru lub zatorowości obwodowej niż apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę. Należy zaznaczyć, że rywaroksaban znalazł się na pierwszym miejscu spośród wszystkich leków z grupy doustnych antykoagulantów [2].

W odniesieniu do korzyści klinicznych netto obliczono, że parametr ARR (ang. *absolute risk reduction*; bezwzględne zmniejszenie ryzyka) względem ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej wynosił 0,0123 dla rywaroksabanu i 0,0059 dla apiksabanu (w porównaniu do warfaryny). Liczba osób, które muszą być leczone, aby uzyskać korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for benefit*; NNTB) wynosiła 81 dla rywaroksabanu i 168 dla apiksabanu [2].

**Tabela 42. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [3].**

| Punkt końcowy                      | Grupa badana<br>apiksaban 5 mg 2 x na dobę | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban 20 mg 1 x na dobę | p*    |
|------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|
|                                    | OR [95% CI]*                               |                                                   |       |
| Udar mózgu lub zatorowość obwodowa | 0,90 [0,70; 1,16]                          |                                                   | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

W meta-analizie sieciowej Antza i wsp. 2019 [3] nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy apiksabanem w dawce 5 mg i rywaroksabanem w dawce 20 mg, w odniesieniu do ilorazu szans wystąpienia udaru mózgu lub zatorowości obwodowej, w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową [3].

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 43. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - wyniki meta-analiz sieciowych [4].**

| Punkt końcowy/ NMA           |                      | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|------------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                              |                      | HR/OR/RR [95% CI]*        |                                 |       |
| Udar lub zatorowość obwodowa |                      |                           |                                 |       |
| NMA                          | Baker 2012           | RR=1,19 [0,90; 1,58]      |                                 | >0,05 |
|                              | Harenberg 2012       | OR=0,90 [0,70; 1,16]      |                                 | >0,05 |
|                              | Biondi-Zoccai 2013   | OR=0,89 [0,65; 1,20]      |                                 | >0,05 |
|                              | Sardar 2013          | OR=0,81 [0,55; 1,18]      |                                 | >0,05 |
|                              | Cameron 2014         | OR=0,89 [0,70; 1,15]      |                                 | >0,05 |
|                              | Dogliotti 2014       | OR=0,95 [0,41; 2,02]      |                                 | >0,05 |
|                              | Fu 2014              | OR=0,90 [0,70; 1,16]      |                                 | >0,05 |
|                              | Lin 2015^            | RR=1,06 [0,60; 1,88]      |                                 | >0,05 |
|                              | Morimoto 2015^       | OR=0,93 [0,74; 1,19]      |                                 | >0,05 |
|                              | Nielsen 2015a^       | HR=0,92 [0,57; 1,49]      |                                 | >0,05 |
|                              | Nielsen 2015b^       | HR=0,99 [0,68; 1,45]      |                                 | >0,05 |
|                              | Katsanos 2016^       | RR=0,84 [0,59; 1,19]      |                                 | >0,05 |
|                              | Lip 2016             | HR=0,95 [0,59; 1,19]      |                                 | >0,05 |
|                              | Ando 2017^           | OR=0,90 [0,57; 1,44]      |                                 | >0,05 |
|                              | Lopez-Lopez 2017     | OR=0,90 [0,71; 1,15]      |                                 | >0,05 |
| Sterne 2017                  | OR=0,90 [0,71; 1,15] |                           | >0,05                           |       |

\*wartości przedstawione w referencji. NMA - ang. *network meta-analysis* - meta-analiza sieciowa. Badania uwzględnione w NMA: rywaroksaban 20 mg, apiksaban 5 mg, jeśli nie wskazano inaczej.

^określone subpopulacje: Sardar 2013, Katsanos 2016 (wcześniejszy udar/przemijający atak niedokrwienności), Lin 2015 (wiek <65-74 oraz >75 lat); Morimoto 2015 (przetrwale lub napadowe migotanie przedsionków), Nielsen 2015a (umiarkowana niewydolność nerek), Nielsen 2015b (łagodna niewydolność nerek), Ando 2017 (przewlekła choroba nerek), Deitelzweig 2017 ( $\geq 65$  lat).

Wyniki raportowane w 15 z 21 badań NMA przedstawionych w opracowaniu Hill i wsp. 2020 wskazały na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między apiksabanem a rywaroksabanem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej [4].

**Tabela 44. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - wyniki meta-analiz sieciowych [4].**

| Punkt końcowy/ NMA |                | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|--------------------|----------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                    |                | HR/OR/RR [95% CI]*        |                                 |       |
| Udar niedokrwienny |                |                           |                                 |       |
| NMA                | Baker 2012     | RR=0,80 [0,60; 1,08]      |                                 | >0,05 |
|                    | Testa 2012     | OR=0,90 [0,70; 1,30]      |                                 | >0,05 |
|                    | Assiri 2013    | RR=1,05 [0,51; 2,13]      |                                 | >0,05 |
|                    | Mitchell 2013  | OR=0,98 [0,73; 1,31]      |                                 | >0,05 |
|                    | Sardar 2013    | OR=0,75 [0,51; 1,11]      |                                 | >0,05 |
|                    | Dogliotti 2014 | OR=1,07 [0,60; 1,87]      |                                 | >0,05 |
|                    | Fu 2014        | OR=0,93 [0,71; 1,27]      |                                 | >0,05 |
|                    | Morimoto 2015  | OR=0,98 [NA]              |                                 | -     |
|                    | Tawfik 2016    | OR=1,03 [0,76; 1,39]      |                                 | >0,05 |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy/ NMA |                  | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|--------------------|------------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                    |                  | HR/OR/RR [95% CI]*        |                                 |       |
|                    | Bajaj 2016       | OR=0,99 [0,08; 12,50]     |                                 | >0,05 |
|                    | Katsanos 2016    | RR=0,90 [0,43; 1,88]      |                                 | >0,05 |
|                    | Lip 2016         | HR=1,09 [0,58; 2,05]      |                                 | >0,05 |
|                    | Guo 2017         | OR=0,96 [0,65; 1,45]      |                                 | >0,05 |
|                    | Lopez-Lopez 2017 | OR=0,99 [0,72; 1,35]      |                                 | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji. NMA - ang. *network meta-analysis* - meta-analiza sieciowa. NA - nie oszacowano.

Analiza ryzyka wystąpienia udaru niedokrwienności w oparciu o dane z badań uwzględnionych w NMA wskazała na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między apiksabanem a rywaroksabanem [4].

W meta-analizie sieciowej Antza i wsp. 2019 [3] przedstawiono ranking analizowanych interwencji leczniczych przy użyciu współczynników P. Wspólnym komparatorem była warfaryna.

**Tabela 45. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [3].**

| Punkt końcowy                                        | Porównanie względem warfaryny,<br>OR [95% CI]* |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Udar niedokrwienności lub zatorowość obwodowa</b> |                                                |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>            | 0,79 [0,66; 0,95]                              |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę</b>        | 0,88 [0,74; 1,03]                              |
| <b>Udar niedokrwienności</b>                         |                                                |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>            | 0,92 [0,74; 1,14]                              |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę</b>        | 0,93 [0,74; 1,16]                              |
| <b>Udar krwotoczny</b>                               |                                                |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>            | 0,51 [0,35; 0,75]                              |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę</b>        | 0,58 [0,37; 0,92]                              |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>                 |                                                |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę</b>        | 0,83 [0,69; 1,00]                              |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>            | 0,89 [0,79; 1,00]                              |
| <b>Zawał mięśnia sercowego</b>                       |                                                |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę</b>        | 0,80 [0,62; 1,04]                              |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>            | 0,88 [0,66; 1,17]                              |

\*wartości przedstawione w referencji.

Apiksaban w dawce 5 mg był lepszy (tj. wyżej w rankingu na najskuteczniejszą terapię) od rywaroksabanu w dawce 20 mg w odniesieniu do ilorazu szans wystąpienia udaru niedokrwienności/zatorowości obwodowej, udaru niedokrwienności i krwotocznego. Rywaroksaban w dawce 20 mg był lepszy od apiksabanu w dawce 5 mg w odniesieniu do ilorazu szans wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn i zawału mięśnia sercowego [3].

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 46. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [5].**

| Dawka eteksylanu dabigatranu                                                                                | Grupa kontrolna<br>Rywaroksaban | Grupa badana<br>Apiksaban | p*    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------|
|                                                                                                             | RR [95% CI]*                    |                           |       |
| Udar mózgu lub zatorowość<br>obwodowa                                                                       | 0,80 [0,50; 1,29]               |                           | >0,05 |
| Zawał serca                                                                                                 | 0,94 [0,64; 1,06]               |                           | >0,05 |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn                                                                               | 0,93 [0,76; 1,12]               |                           | >0,05 |
| Korzyść kliniczna netto<br>(wszystkie ww. punkty<br>końcowe z zakresu skuteczności<br>+ poważne krwawienia) | 0,89 [0,78; 1,02]               |                           | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

W meta-analizie sieciowej Mai i wsp. 2025 [5] wykazano, że zastosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia: udaru mózgu lub zatorowości obwodowej, zawału serca, zgonu z jakichkolwiek przyczyn jak również w zakresie złożonego punktu końcowego – korzyści klinicznej netto.

**Tabela 47. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [5].**

| Punkt końcowy                             | SUCRA* |
|-------------------------------------------|--------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> |        |
| Rywaroksaban                              | 0,90   |
| Apiksaban                                 | 0,57   |
| <b>Zawał serca</b>                        |        |
| Rywaroksaban                              | 0,87   |
| Apiksaban                                 | 0,78   |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>      |        |
| Rywaroksaban                              | 0,83   |
| Apiksaban                                 | 0,52   |
| <b>Korzyść kliniczna netto</b>            |        |
| Rywaroksaban                              | 0,99   |
| Apiksaban                                 | 0,66   |

\*wartości przedstawione w referencji.

W rankingu SUCRA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru niedokrwienności lub zatorowości obwodowej, ryzyka zawału serca, zgonów z jakichkolwiek przyczyn czy korzyści klinicznej netto, apiksaban miał niższą szansę bycia najlepszą terapią w porównaniu do rywaroksabanu.

### 5.1.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA APIKSABANU W PORÓWNANIU DO RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z JEDNYM LUB KILKOMA CZYNNIKAMI RYZYKA - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/META ANALIZ SIECIOWYCH

#### Poważne krwawienia

**Tabela 48. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza z porównaniem pośrednim [2].**

| Punkt końcowy                                   | Liczba włączonych badań/<br>pacjentów | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                                                 |                                       | HR [95% CI]*              |                                 |       |
| Poważne krwawienia                              | 4/ 17 243                             | 0,66 [0,56; 0,77]         |                                 | <0,05 |
| Poważny krwotok<br>śródczaszkowy                | 3/ 16 604                             | 0,50 [0,30; 0,82]         |                                 | <0,05 |
| Poważne krwawienie<br>z przewodu<br>pokarmowego | 4/ 17 243                             | 0,67 [0,23; 1,91]         |                                 | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

W meta-analizie Zhang i wsp. 2021 wykazano, że zastosowanie apiksabanu w dawce 5 mg 2 x na dobę w porównaniu do rywaroksabanu w dawce 15 mg/ 20 mg 1 raz na dobę w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych krwawień ogółem i poważnego krwotoku śródczaszkowego. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego. Analiza wrażliwości (uwzględniająca tylko badania o niskim ryzyku błędów systematycznych) potwierdziła istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych krwawień w grupie leczonej apiksabanem względem rywaroksabanu [2].

**Tabela 49. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - wyniki meta-analiz sieciowych [4].**

| Punkt końcowy/ populacja |                | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|--------------------------|----------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                          |                | HR/OR/RR [95% CI]*        |                                 |       |
| Poważne krwawienia       |                |                           |                                 |       |
| NMA                      | Baker 2012     | RR=0,69 [0,57; 0,84]      |                                 | <0,05 |
|                          | Harenberg 2012 | OR=0,68 [0,55; 0,83]      |                                 | <0,05 |
|                          | Testa 2012     | OR=0,70 [0,56; 0,88]      |                                 | <0,05 |
|                          | Assiri 2013    | RR=0,68 [0,08; 3,70]      |                                 | >0,05 |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy/ populacja |                    | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|--------------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                          |                    | HR/OR/RR [95% CI]*        |                                 |       |
|                          | Biondi-Zoccai 2013 | OR=0,66 [0,52; 0,84]      |                                 | <0,05 |
|                          | Mitchell 2013      | HR=0,66 [0,54; 0,81]      |                                 | <0,05 |
|                          | Sardar 2013        | OR=0,19 [0,14; 0,28]      |                                 | <0,05 |
|                          | Cameron 2014       | OR=0,67 [0,55; 0,83]      |                                 | <0,05 |
|                          | Dogliotti 2014     | OR=0,67 [0,13; 3,19]      |                                 | >0,05 |
|                          | Fu 2014            | OR=0,67 [0,55; 0,83]      |                                 | <0,05 |
|                          | Lin 2015^          | RR=0,80 [0,42; 1,53]      |                                 | >0,05 |
|                          | Morimoto 2015^     | OR=0,68 [0,55; 0,83]      |                                 | <0,05 |
|                          | Nielsen 2015a^     | HR=0,51 [0,37; 0,70]      |                                 | <0,05 |
|                          | Nielsen 2015b^     | HR=0,74 [0,59; 0,93]      |                                 | <0,05 |
|                          | Bajaj 2016^        | OR=0,68 [0,55; 0,83]      |                                 | <0,05 |
|                          | Katsanos 2016^     | RR=0,78 [0,35; 1,72]      |                                 | >0,05 |
|                          | Lip 2016           | HR=0,69 [0,55; 0,85]      |                                 | <0,05 |
|                          | Tawfik 2016        | OR=0,68 [0,56; 0,83]      |                                 | <0,05 |
|                          | Ando 2017^         | OR=0,60 [0,38; 0,93]      |                                 | <0,05 |
|                          | Guo 2017           | OR=0,71 [0,30; 1,66]      |                                 | >0,05 |
|                          | Lopez-Lopez 2017   | OR=0,69 [0,56; 0,84]      |                                 | <0,05 |
|                          | Sterne 2017        | OR=0,69 [0,56; 0,84]      |                                 | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji. NMA - ang. *network meta-analysis* - meta-analiza sieciowa. Badania uwzględnione w NMA: rywaroksaban 20 mg, apiksaban 5 mg, jeśli nie wskazano inaczej. <sup>^</sup>określone subpopulacje: Sardar 2013, Katsanos 2016 (wcześniejszy udar/przemijający atak niedokrwienny), Lin 2015 (wiek <65-74 oraz >75 lat); Morimoto 2015 (przetwóła lub napadowe migotanie przedsionków), Nielsen 2015a (umiarkowana niewydolność nerek), Nielsen 2015b (łagodna niewydolność nerek), Ando 2017 (przewlekła choroba nerek), Deitelzweig 2017 ( $\geq 65$  lat).

W większości badań NMA raportowano istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagę lub trend na korzyść stosowania apiksabanu względem rywaroksabanu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poważnych krwawień [4].

**Tabela 50. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - wyniki meta-analiz sieciowych [4].**

| Punkt końcowy/ populacja |               | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|--------------------------|---------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                          |               | HR/OR/RR [95% CI]*        |                                 |       |
| Udar krwotoczny          |               |                           |                                 |       |
| NMA                      | Baker 2012    | RR=0,88 [0,49; 1,58]      |                                 | >0,05 |
|                          | Testa 2012    | OR=0,80 [0,40; 1,59]      |                                 | >0,05 |
|                          | Mitchell 2013 | HR=0,87 [0,49; 1,55]      |                                 | >0,05 |
|                          | Sardar 2013   | OR=0,54 [0,23; 1,29]      |                                 | >0,05 |
|                          | Fu 2014       | OR=0,83 [0,49; 1,52]      |                                 | >0,05 |
|                          | Katsanos 2016 | RR=0,55 [0,24; 1,29]      |                                 | >0,05 |
|                          | Lip 2016      | HR=0,77 [0,26; 2,50]      |                                 | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji. NMA - ang. *network meta-analysis* - meta-analiza sieciowa.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzone meta-analizy sieciowe opisane w publikacji Hill i wsp. 2020 [4] wskazały na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między stosowaniem apiksabanu a rywaroksabanu w zakresie ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego.

W odniesieniu do korzyści klinicznych netto obliczono, że parametr ARI (ang. *absolute risk increase*; bezwzględne zwiększenie ryzyka) w odniesieniu do wystąpienia poważnych krwawień wynosił: -0,0024 dla rywaroksabanu i -0,0151 dla apiksabanu (w porównaniu do warfaryny). Liczba osób, których leczenie wywoła negatywny punkt końcowy u jednej z tych osób (ang. *number needed to treat for harm*; NNTH) wynosiła -409 dla rywaroksabanu i -66 dla apiksabanu [2].

**Tabela 51. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla rywaroksabanu i apiksabanu [2].**

| Interwencja               | SUCRA* |
|---------------------------|--------|
| <b>Poważne krwawienia</b> |        |
| <b>Apiksaban</b>          | 91,3%  |
| <b>Rywaroksaban</b>       | 1,1%   |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

Apiksaban w dawce 5 mg 2x na dobę miał wyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią w zakresie redukcji ryzyka poważnych krwawień niż rywaroksaban w dawce 15 mg/20 mg 1x na dobę [2].

**Tabela 52. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [3].**

| Punkt końcowy             | Grupa kontrolna<br>apiksaban 5 mg 2 x na dobę | Grupa badana<br>rywaroksaban 20 mg 1<br>x na dobę | p*              |
|---------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------|
|                           | OR [95% CI]*                                  |                                                   |                 |
| <b>Poważne krwawienia</b> | 0,68 [0,55; 0,83]                             |                                                   | <b>&lt;0,05</b> |

\*wartości przedstawione w referencji.

W meta-analizie sieciowej Antza i wsp. 2019 [3] wykazano, że zastosowanie apiksabanu w dawce 5 mg w porównaniu z rywaroksabanem w dawce 20 mg wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszym ilorazem szans wystąpienia poważnych krwawień, w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową [3].

**Tabela 53. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [5].**

| Dawka eteksylanu dabigatranu | Grupa kontrolna<br>Rywaroksaban | Grupa badana<br>Apiksaban | p*              |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-----------------|
|                              | RR [95% CI]*                    |                           |                 |
| <b>Poważne krwawienia</b>    | 0,93 [0,42; 2,04]               |                           | <b>&gt;0,05</b> |

\*wartości przedstawione w referencji.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



W meta-analizie sieciowej Mai i wsp. 2025 [5] wykazano, że zastosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie ryzyka wystąpienia poważnych krwawień.

**Tabela 54. Ranking bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień [5].**

| Punkt końcowy             | SUCRA* |
|---------------------------|--------|
| <b>Poważne krwawienia</b> |        |
| <b>Rywaroksaban</b>       | 0,67   |
| <b>Apiksaban</b>          | 0,55   |

\*wartości przedstawione w referencji.

W rankingu SUCRA w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poważnych krwawień apiksaban miał niższą szansę bycia najlepszą terapią w porównaniu do rywaroksabanu.

#### Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienia / krwawienie z przewodu pokarmowego

W meta-analizie sieciowej Antza i wsp. 2019 [3] przedstawiono ranking analizowanych interwencji leczniczych przy użyciu współczynników P. Wspólnym komparatorem była warfaryna.

**Tabela 55. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów profilu bezpieczeństwa [3].**

| Punkt końcowy                                          | Porównanie względem warfaryny, OR [95% CI]* |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienia</b> |                                             |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>              | 0,67 [0,60; 0,75]                           |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę</b>          | 1,04 [0,95; 1,13]                           |
| <b>Krwawienia z przewodu pokarmowego</b>               |                                             |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>              | 0,88 [0,67; 1,14]                           |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę</b>          | 1,47 [1,20; 1,81]                           |

\*wartości przedstawione w referencji.

Zarówno w odniesieniu do ilorazu szans wystąpienia klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień jak również krwawień z przewodu pokarmowego, apiksaban w dawce 5 mg był lepszy niż rywaroksaban w dawce 20 mg [3].

### 5.1.3. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ APIKSABANU W PORÓWNANIU DO ETEKSYLANU DABIGATRANU I RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z JEDNYM LUB KILKOMA CZYNNIKAMI RYZYKA - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/META ANALIZ SIECIOWYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących apiksaban z eteksylanem dabigatranu, a zidentyfikowane badanie RCT dotyczące porównania apiksabanu z rywaroksabanem Yoshimura i wsp. 2017 [1], cechowało się licznymi ograniczeniami. W związku z powyższym porównanie efektywności klinicznej apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu i apiksabanu względem rywaroksabanu przeprowadzono w oparciu o zidentyfikowane meta-analizy i meta-analizy sieciowe, w których przeprowadzono pośrednie porównanie pomiędzy ww komparatorami w oparciu o wyniki badań RCT, poprzez wspólny komparator - warfarynę. W poniższych tabelach zestawiono najważniejsze punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu pośrednim do eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu, stosowanych w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową i umiarkowanym do wysokiego ryzykiem udaru, w oparciu o meta-analizy sieciowe [3], [5], meta-analizę [2] oraz przegląd systematyczny meta-analiz sieciowych [4].

#### Apiksaban vs eteksylan dabigatranu

**Tabela 56. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka [2], [3], [5].**

| Punkt końcowy                             | Referencja | HR/OR/RR [95% CI]*                                                  | p*    |
|-------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> | [2]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>HR=0,92 [0,54; 1,57]          | >0,05 |
|                                           | [3]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu 110 mg<br>OR = 0,87 [0,66; 1,14] | >0,05 |
|                                           | [3]        | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu 150 mg<br>OR = 1,20 [0,90; 1,60] | >0,05 |
|                                           | [5]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>RR=1,00 [0,59; 1,68]          | >0,05 |
| <b>Udar mózgu</b>                         | [2]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>HR=1,23 [0,92; 1,67]          | >0,05 |
| <b>Zatorowość obwodowa</b>                | [2]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>HR=1,02 [0,37; 2,86]          | >0,05 |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>      | [2]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>HR=0,91 [0,72; 1,17]          | >0,05 |
|                                           | [5]        | eteksylan dabigatranu vs apiksaban<br>RR=0,99 [0,86; 1,15]          | >0,05 |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy                                                                                             | Referencja | HR/OR/RR [95% CI]*                                         | p*            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Zawał serca</b>                                                                                        | [5]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>RR=0,63 [0,42; 0,94] | <b>0,0075</b> |
| <b>Korzyść kliniczna netto (wszystkie ww. punkty końcowe z zakresu skuteczności + poważne krwawienia)</b> | [5]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>RR=0,96 [0,85; 1,08] | >0,05         |

\*wartości przedstawione w referencji.

**Tabela 57. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2].**

| Interwencja                               | SUCRA* |
|-------------------------------------------|--------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> |        |
| <b>Apiksaban</b>                          | 80,3%  |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b>              | 1,9%   |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

**Tabela 58. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [3].**

| Punkt końcowy                                    | Porównanie względem warfaryny, OR [95% CI]* |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Udar niedokrwienności</b>                     |                                             |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę | 0,77 [0,60; 0,98]                           |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę               | 0,92 [0,74; 1,11]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę | 1,12 [0,89; 1,41]                           |
| <b>Udar krwotoczny</b>                           |                                             |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę | 0,26 [0,14; 0,50]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę | 0,31 [0,17; 0,57]                           |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę               | 0,51 [0,35; 0,75]                           |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>             |                                             |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę | 0,88 [0,77; 1,01]                           |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę               | 0,89 [0,79; 1,00]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę | 0,91 [0,80; 1,04]                           |
| <b>Zawał mięśnia sercowego</b>                   |                                             |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę               | 0,88 [0,66; 1,17]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę | 1,37 [0,99; 1,90]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę | 1,41 [1,02; 1,94]                           |

\*wartości przedstawione w referencji.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 59. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [5].**

| Punkt końcowy                             | SUCRA* |
|-------------------------------------------|--------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> |        |
| <b>Apiksaban</b>                          | 0,57   |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b>              | 0,57   |
| <b>Zawał serca</b>                        |        |
| <b>Apiksaban</b>                          | 0,78   |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b>              | 0,03   |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>      |        |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b>              | 0,55   |
| <b>Apiksaban</b>                          | 0,52   |
| <b>Korzyść kliniczna netto</b>            |        |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b>              | 0,51   |
| <b>Apiksaban</b>                          | 0,47   |

\*wartości przedstawione w referencji.

**Tabela 60. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka.**

| Punkt końcowy                                    | Referencja | HR/ OR/RR [95% CI]*                                                 | p*              |
|--------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Poważne krwawienia</b>                        | [2]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>HR = 0,74 [0,61; 0,91]        | <b>&lt;0,05</b> |
|                                                  | [3]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu 110 mg<br>OR = 0,87 [0,70; 1,07] | >0,05           |
|                                                  | [3]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu 150 mg<br>OR = 0,75 [0,61; 0,92] | <b>&lt;0,05</b> |
|                                                  | [5]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>RR=0,98 [0,34; 2,80]          | >0,05           |
| <b>Poważny krwotok śródczaszkowy</b>             | [2]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>HR = 1,05 [0,63; 1,76]        | >0,05           |
| <b>Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego</b> | [2]        | apiksaban vs eteksylan dabigatranu<br>HR = 0,59 [0,42; 0,83]        | <b>&lt;0,05</b> |

\*wartości przedstawione w referencji.

**Tabela 61. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2].**

| Interwencja                  | SUCRA* |
|------------------------------|--------|
| <b>Poważne krwawienia</b>    |        |
| <b>Apiksaban</b>             | 91,3%  |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b> | 52,8%  |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 62. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów profilu bezpieczeństwa [3].**

| Punkt końcowy                                          | Porównanie względem warfaryny, OR [95% CI]* |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienia</b> |                                             |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2x dobę                         | 0,67 [0,60; 0,75]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę       | 0,66 [0,20; 2,22]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę       | 1,30 [0,60; 2,80]                           |
| <b>Krwawienia z przewodu pokarmowego</b>               |                                             |
| Apiksaban w dawce 5 mg 2x dobę                         | 0,88 [0,67; 1,14]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg 2 x na dobę       | 1,11 [0,87; 1,43]                           |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg 2 x na dobę       | 1,52 [1,20; 1,92]                           |

\*wartości przedstawione w referencji.

**Tabela 63. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień [5].**

| Punkt końcowy             | SUCRA* |
|---------------------------|--------|
| <b>Poważne krwawienia</b> |        |
| Apiksaban                 | 0,55   |
| Eteksylan dabigatranu     | 0,52   |

\*wartości przedstawione w referencji.

### Apiksaban vs rywaroksaban

**Tabela 64. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka [2], [3], [5].**

| Punkt końcowy                             | Referencja | HR/ OR/ RR [95% CI]*                                 | p*    |
|-------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------|-------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> | [2]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>HR = 1,04 [0,83; 1,29]  | >0,05 |
|                                           | [3]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,90 [0,70; 1,16]  | >0,05 |
|                                           | [5]        | rywaroksaban vs apiksaban<br>RR=0,80 [0,50; 1,29]    | >0,05 |
| <b>Udar mózgu</b>                         | [2]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>HR = 1,14 [0,64; 2,05]  | >0,05 |
| <b>Zatorowość obwodowa</b>                | [2]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>HR = 3,78 [1,16; 12,31] | <0,05 |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>      | [2]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>HR = 1,03 [0,83; 1,28]  | >0,05 |
|                                           | [5]        | rywaroksaban vs apiksaban<br>RR=0,93 [0,76; 1,12]    | >0,05 |
| <b>Zawał serca</b>                        | [5]        | rywaroksaban vs apiksaban<br>RR=0,94 [0,64; 1,06]    | >0,05 |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy                                                                                             | Referencja | HR/ OR/ RR [95% CI]*                              | p*    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------|-------|
| <b>Korzyść kliniczna netto (wszystkie ww. punkty końcowe z zakresu skuteczności + poważne krwawienia)</b> | [5]        | rywaroksaban vs apiksaban<br>RR=0,89 [0,78; 1,02] | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

W przeglądzie systematycznym meta-analiz sieciowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem rywaroksabanu i apiksabanu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego jakim był udar mózgu lub zatorowość obwodowa, zarówno w populacji ogólnej jak również w analizowanych subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wiek, klirens kreatyniny, czy wcześniejszy udar/ przemijający atak niedokrwienny. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy rywaroksabanem i apiksabanem w zakresie udaru krwotocznego i niedokrwiennego, jak również zawału mięśnia sercowego i zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Część zidentyfikowanych meta-analiz sieciowych raportowała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zatorowości obwodowej w wyniku stosowania rywaroksabanu w porównaniu do apiksabanu [4].

**Tabela 65. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu [2].**

| Interwencja                               | SUCRA* |
|-------------------------------------------|--------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> |        |
| <b>Rywaroksaban</b>                       | 84,6%  |
| <b>Apiksaban</b>                          | 80,3%  |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

**Tabela 66. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [3].**

| Punkt końcowy                                 | Porównanie względem warfaryny, OR [95% CI]* |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Udar niedokrwienny</b>                     |                                             |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>     | 0,92 [0,74; 1,14]                           |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę</b> | 0,93 [0,74; 1,16]                           |
| <b>Udar krwotoczny</b>                        |                                             |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>     | 0,51 [0,35; 0,75]                           |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę</b> | 0,58 [0,37; 0,92]                           |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>          |                                             |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę</b> | 0,83 [0,69; 1,00]                           |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>     | 0,89 [0,79; 1,00]                           |
| <b>Zawał mięśnia sercowego</b>                |                                             |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę</b> | 0,80 [0,62; 1,04]                           |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>     | 0,88 [0,66; 1,17]                           |

\*wartości przedstawione w referencji.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$ II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 67. Ranking bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [5].**

| Punkt końcowy                             | SUCRA* |
|-------------------------------------------|--------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> |        |
| Rywaroksaban                              | 0,90   |
| Apiksaban                                 | 0,57   |
| <b>Zawał serca</b>                        |        |
| Rywaroksaban                              | 0,87   |
| Apiksaban                                 | 0,78   |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>      |        |
| Rywaroksaban                              | 0,83   |
| Apiksaban                                 | 0,52   |
| <b>Korzyść kliniczna netto</b>            |        |
| Rywaroksaban                              | 0,99   |
| Apiksaban                                 | 0,66   |

\*wartości przedstawione w referencji.

**Tabela 68. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka [2], [3], [5].**

| Punkt końcowy                                    | Referencja | HR/ OR/ RR [95% CI]*                                | p*              |
|--------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Poważne krwawienia</b>                        | [2]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>HR = 0,66 [0,56; 0,77] | <b>&lt;0,05</b> |
|                                                  | [3]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,68 [0,55; 0,83] | <b>&lt;0,05</b> |
|                                                  | [5]        | rywaroksaban vs apiksaban<br>0,93 [0,42; 2,04]      | >0,05           |
| <b>Poważny krwotok śródczaszkowy</b>             | [2]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>HR = 0,50 [0,30; 0,82] | <b>&lt;0,05</b> |
| <b>Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego</b> | [2]        | apiksaban vs rywaroksaban<br>HR = 0,67 [0,23; 1,91] | >0,05           |

\*wartości przedstawione w referencji.

Większość meta-analiz sieciowych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym [4] raportowała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka poważnych krwawień podczas terapii apiksabanem w porównaniu do rywaroksabanu. Nie raportowano natomiast istotnych statystycznie różnic między stosowaniem rywaroksabanu a apiksabanu w zakresie ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego [4].

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 69. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu [2].**

| Interwencja               | SUCRA* |
|---------------------------|--------|
| <b>Poważne krwawienia</b> |        |
| <b>Apiksaban</b>          | 91,3%  |
| <b>Rywaroksaban</b>       | 1,1%   |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

**Tabela 70. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów profilu bezpieczeństwa [3].**

| Punkt końcowy                                          | Porównanie względem warfaryny, OR [95% CI]* |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienia</b> |                                             |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>              | 0,67 [0,60; 0,75]                           |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę</b>          | 1,04 [0,95; 1,13]                           |
| <b>Krwawienia z przewodu pokarmowego</b>               |                                             |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg 2 x na dobę</b>              | 0,88 [0,67; 1,14]                           |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg 1 x na dobę</b>          | 1,47 [1,20; 1,81]                           |

\*wartości przedstawione w referencji.

**Tabela 71. Ranking bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień [5].**

| Punkt końcowy             | SUCRA* |
|---------------------------|--------|
| <b>Poważne krwawienia</b> |        |
| <b>Rywaroksaban</b>       | 0,67   |
| <b>Apiksaban</b>          | 0,55   |

\*wartości przedstawione w referencji.

## 5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ APIKSABANU W PORÓWNANIU DO ETEKSYLANU DABIGATRANU I RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/ META-ANALIZ SIECIOWYCH

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano bardzo liczne badania obserwacyjne, w których porównywano leki z grupy NOAC (apiksaban/ rywaroksaban/ eteksylan dabigatranu) stosowane w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. W związku z tym zdecydowano o porównaniu efektywności praktycznej apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu w analizowanym wskazaniu w oparciu o wyniki odszukanych meta-analiz sieciowych (NMA) i meta-analiz opartych na wynikach badań obserwacyjnych, które dotyczyły populacji ogólnej [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13]. Zdecydowano o uwzględnieniu

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$ II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



najnowszych meta-analiz/NMA - z ostatnich 5 lat (od stycznia 2020 roku). W niniejszym rozdziale opisano również wyniki z opracowań do których włączano zarówno badania RCT (ich metodyka i opis wyników z meta-analiz badań randomizowanych przedstawiono w rozdziale 5.1), jak również z badań obserwacyjnych (te wyniki opisano poniżej) [2], [4].

Metodykę i charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do ww. badań opisano poniżej, ocenę wiarygodności w rozdziale 13.10, natomiast opis skal i kwestionariuszy w nich stosowanych w rozdziale 13.11.

**Tabela 72. Opis metodyki meta-analizy Chan i wsp. 2024 [6].**

| Opis metodyki badania                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cel przeglądu</b>                        | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) i antagonisty witaminy K - warfaryny, stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w rzeczywistej praktyce klinicznej.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Przeszukane bazy danych</b>              | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medline via PubMed, Scopus, Web of Science oraz Cochrane Library dla badań opublikowanych od stycznia 2019 roku do czerwca 2022 roku.</li> </ul> <p>W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji: (<i>atrial fibrillation OR atrial flutter OR nonvalvular atrial fibrillation</i>) AND (<i>dabigatran OR rivaroxaban OR warfarin OR apixaban OR edoxaban OR Savaysa OR pradaxa OR xarelto OR Eliquis OR bms562247 OR bms-562247-01 OR bay 59-7939 OR bibr 1048 OR vfactor xa inhibitor OR direct thrombin inhibitor OR NOACs OR direct oral anticoagulant OR DOACs</i>) NOT (<i>editorial OR letter OR lecture note OR review OR case reports OR practice guideline OR animals</i>).</p>                                                                                                               |
| <b>Kryteria włączenia/wykluczenia badań</b> | <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obserwacyjne badania oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, zarówno retrospektywne rejestry, jak i prospektywne badania kohortowe, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania NOAC i/lub antagonistów witaminy K u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (w przypadku populacji mieszanej wymagane było, aby <math>\geq 90\%</math> chorych miało rozpoznanie niezastawkowego migotania przedsionków);</li> <li>- badania porównujące co najmniej 2 leki NOAC;</li> <li>- badania opublikowane w okresie od stycznia 2019 roku do czerwca 2022 roku.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- publikacje w języku innym niż angielski;</li> <li>- noty konferencyjne, raporty przypadków, edytoriale.</li> </ul> |
| <b>Oceniane interwencje</b>                 | <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistą witaminy K (NOAC).</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antagonistą witaminy K tj. warfaryna.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b>              | <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poważne krwawienia;</li> <li>- udar niedokrwienny;</li> <li>- zawał mięśnia sercowego;</li> <li>- krwotok śródczaszkowy;</li> <li>- zgon z jakichkolwiek przyczyn.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Metody badania</b>                       | <p><u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT przeprowadzona w oparciu o:</u><br/><i>Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I).</i></p> <p><u>Ocena ryzyka błędu publikacji przeprowadzona w oparciu o:</u><br/>Egger's test oraz wykres lejkowy (ang. <i>network funnel plot</i>).</p> <p><u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Opis metodyki badania                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p>- zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>.</p> <p>W meta-analizie sieciowej została wykorzystana metoda odwróconej wariancji i model efektów losowych dla agregacji danych dychotomicznych oraz meta-analiza parami (ang. <i>pairwise</i>) dla danych ciągłych typu <i>time-to-event</i>.</p> <p>Wyniki przeprowadzonych porównań w ramach meta-analizy dla badanych punktów końcowych przedstawiono w postaci parametru HR (ang. <i>Hazard Ratio</i>) oraz 95% CI. W ocenie heterogeniczności wykorzystano statystykę chi-kwadrat oraz <math>\tau^2</math> z wartością progową dla istotnej statystycznej heterogeniczności <math>p &lt; 0,01</math>.</p> |
| <b>Badania włączone/<br/>wykluczone</b> | W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania zidentyfikowano 7223 rekordy, z których 154 poddano ocenie w oparciu o pełnotekstowe publikacje. Ostatecznie wykluczono 143 publikacje (57 duplikatów, 32 artykuły opublikowane przez 2019 rok, 50 badań RCT oraz 4 badania oceniające tylko 1 lek z grupy NOAC), a do meta-analizy sieciowej włączono 10 badań obserwacyjnych opisanych w 11 publikacjach.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Ocena w skali AMSTAR 2</b>           | NISKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Tabela 73. Opis metodyki meta-analizy Bortman i wsp. 2022 [7].

| Opis metodyki badania                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cel przeglądu</b>                        | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa oraz właściwości farmakologicznych doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC), stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Przeszukane bazy danych</b>              | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <p>- PubMed, Embase, Web of Science, Scopus od 2011 roku. Dodatkowo przeszukano Scholar Google.</p> <p>W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji: "apixaban," "dabigatran," "rivaroxaban," "edoxaban," "clinical pharmacology," "nonvalvular atrial fibrillation," "warfarin," "vitamin K antagonists."</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Kryteria włączenia/wykluczenia badań</b> | <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- meta-analizy obejmujące kohortowe badania oparte na wynikach z rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków;</li> <li>- badania opublikowane od 2011 roku.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania inne niż kohortowe;</li> <li>- publikacje w których nie przeprowadzano meta-analizy;</li> <li>- meta-analizy, które uwzględniały badania przeprowadzone bez oceny błędu systematycznego;</li> <li>- badania przedstawiające wyniki tylko dla specyficznych populacji (m.in. u osób starszych, w populacji azjatyckiej, oceniające stopień stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych itp.).</li> </ul> |
| <b>Oceniane interwencje</b>                 | <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistą witaminy K (NOAC).</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NOAC, antagoniści witaminy K, w tym warfaryna.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b>              | <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- incydenty zakrzepowo-zatorowe;</li> <li>- udar niedokrwienności;</li> <li>- zawał mięśnia sercowego;</li> <li>- zatorowość obwodowa;</li> <li>- poważne krwawienia;</li> <li>- krwotok śródczaszkowy;</li> <li>- krwawienie z przewodu pokarmowego;</li> <li>- udar krwotoczny;</li> <li>- jakiegokolwiek krwawienie niezależnie od przyczyny;</li> <li>- udar niezależnie od przyczyny;</li> <li>- zgon niezależnie od przyczyny.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Metody badania</b>                       | Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT przeprowadzona w oparciu o:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Opis metodyki badania                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p>Dourus 2019: <i>Risk of Bias in Nonrandomized Studies of Interventions</i> (ROBINS-I).<br/> Deitelzweig 2017: <i>Agency for Health Care Research and Quality Risk of Bias Assessment tool</i>.<br/> Chan 2019: brak danych.</p> <p><u>Ocena ryzyka błędu publikacji przeprowadzona w oparciu o:</u><br/> - brak danych.</p> <p><u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u><br/> W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki innych zidentyfikowanych opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z meta-analizą.</p>                                                                                                                      |
| <b>Badania włączone/<br/>wykluczone</b> | <p>Po zidentyfikowaniu 8 opracowań; 3 wykluczono ze względu na poważne ograniczenia w metodyce, a 2 ze względu na brak analizy błędu systematycznego.<br/> W niniejszym opracowaniu wtórnym uwzględniono wyniki z publikacji:<br/> Deitelzweig 2017: przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową obejmującą dane z 11 badań obserwacyjnych (prospektywnych, retrospektywnych, kohortowych, kliniczno-kontrolnych).<br/> Dourus 2019: przegląd systematyczny z meta-analizą obejmującą 25 badań obserwacyjnych (kohortowych, kliniczno-kontrolnych).<br/> Chan 2019; przegląd systematyczny z meta-analizą obejmującą 18 badań obserwacyjnych.</p> |
| <b>Ocena w skali AMSTAR 2</b>           | NISKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**Tabela 74. Opis metodyki meta-analizy Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [8].**

| Opis metodyki badania                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cel przeglądu</b>                        | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) względem siebie oraz w porównaniu do antagonistów witaminy K, stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Przeszukane bazy danych</b>              | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u><br/> - Medline, Embase do 27 kwietnia 2021 roku.</p> <p>W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji: "novel oral anticoagulants" OR "direct oral anticoagulants" OR "non-vitamin K antagonist oral anticoagulants" OR NOAC OR DOAC OR dabigatran OR rivaroxaban OR apixaban OR warfarin OR coumadin OR "vitamin K antagonist" AND (atrial fibrillation OR AF OR AFIB) AND (real-world OR "real world" OR observational OR cohort OR postapproval).</p>                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Kryteria włączenia/wykluczenia badań</b> | <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u><br/> - retrospektywne lub prospektywne badania obserwacyjne, w których porównywano NOAC z antagonistami witaminy K lub porównywano różne NOAC względem siebie,<br/> - badania, w których analizowano co najmniej 1 z 3 punktów końcowych: udar niedokrwienny lub incydent zakrzepowo-zatorowy/udar lub krwotok śródczaszkowy,<br/> - badania, w których analizowano parametr HR (ang. <i>Hazard Ratio</i>).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u><br/> - randomizowane badania kliniczne,<br/> - populacja pacjentów z migotaniem przedsionków pochodzenia zastawkowego,<br/> - zastosowanie NOAC we wskazaniu innym niż analizowane, m.in.: zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, chorobie tętnic obwodowych.</p> |
| <b>Oceniane interwencje</b>                 | <p><u>Oceniane interwencje:</u><br/> -doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistą witaminy K (NOAC).</p> <p><u>Komparator:</u><br/> - NOAC, antagoniści witaminy K, w tym warfaryna.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b>              | <p><u>Główne punkty końcowe:</u><br/> - udar niedokrwienny.</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u><br/> - incydenty zakrzepowo-zatorowe/ udar;<br/> - krwotok śródczaszkowy.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Metody badania</b>                       | <u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT przeprowadzona w oparciu o:</u><br><i>Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions</i> (ROBINS-I).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Opis metodyki badania                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p><u>Ocena ryzyka błędu publikacji przeprowadzona w oparciu o:</u><br/>test Eggera oraz wykres lejkowy (<i>funnel plots</i>).</p> <p><u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u><br/>- zgodnie z wytycznymi <i>Cochrane Handbook of Systematic Reviews</i> i <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>.</p> <p>Wyniki przeprowadzonych porównań dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w postaci parametru HR (ang. <i>Hazard Ratio</i>) z 95% CI. Do oceny heterogeniczności wyników w badaniach wykorzystano statystykę Higgins <math>I^2</math> (<math>I^2 &gt; 75\%</math> wskazywało na istotną heterogeniczność) i metodę efektów losowych (ang. <i>random effects model</i>). Obliczenia statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem programu R oraz <i>RStudio</i>.</p> |
| <b>Badania włączone/<br/>wykluczone</b> | Spośród 7014 zidentyfikowanych publikacji, 135 zostało poddanych analizie na podstawie pełnych tekstów, a 92 badania spełniły kryteria włączenia i zostały włączone do jakościowej i ilościowej analizy. Ww. badania uwzględniały ponad 4 000 000 pacjentów.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Ocena w skali AMSTAR 2</b>           | NISKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Tabela 75. Opis metodyki meta-analizy Mamas i wsp. 2022 [9].

| Opis metodyki badania                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cel przeglądu</b>                        | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) - rywaroksabanu oraz apiksabanu, stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Przeszukane bazy danych</b>              | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u><br/>- <i>PubMed</i>, <i>Embase</i> od stycznia 2012 do lutego 2018 roku; zaktualizowano 5 maja 2021 roku.</p> <p>W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Kryteria włączenia/wykluczenia badań</b> | <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania obserwacyjne oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których porównywano efekty stosowania rywaroksabanu i apiksabanu u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków;</li> <li>- badania, w których oceniano ryzyko wystąpienia udaru/ zatorowości obwodowej lub poważnych krwawień;</li> <li>- badania zawierające dane o zastosowaniu niższych (lub dostosowanych) dawek lub zawierające analizę wrażliwości;</li> <li>- badania, w których zastosowano metody balansujące różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w kohorcie badanej i kohorcie kontrolnej (ang. <i>propensity score matching</i> lub <i>inverse probability treatment weighting</i>);</li> <li>- badania opublikowane w języku angielskim.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u><br/>- nie określono.</p> |
| <b>Oceniane interwencje</b>                 | <p><u>Oceniane interwencje:</u><br/>- doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistą witaminy K (NOAC) - rywaroksaban.</p> <p><u>Komparator:</u><br/>- NOAC - apiksaban.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b>              | <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udar/ zatorowość obwodowa;</li> <li>- poważne krwawienia;</li> <li>- udar niedokrwienności;</li> <li>- udar krwotoczny;</li> <li>- krwawienie z przewodu pokarmowego.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Metody badania</b>                       | <p><u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT przeprowadzona w oparciu o:</u><br/><i>Agency for Health Care Research and Quality Risk of Bias Assessment tool</i>.</p> <p><u>Ocena ryzyka błędu publikacji przeprowadzona w oparciu o:</u><br/>- brak danych.</p> <p><u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Opis metodyki badania                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p>- zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>.</p> <p>Meta-analizę przeprowadzono metodą odwróconej wariancji i z zastosowaniem efektów losowych jak i efektów stałych, przy czym za podstawowy uznawano wynik uzyskany metodą efektów losowych (<i>random-effects model</i>). Przeprowadzono również eksploracyjną meta-regresję uwzględniającą zmienne na poziomie badań. Wyniki przeprowadzonych porównań dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w postaci parametru HR (ang. <i>Hazard Ratio</i>) z 95% CI. Obliczenia w ramach meta-analizy przeprowadzono za pomocą programu <i>Review Manager Ver. 5.4.1</i> oraz <i>Stata Statistical Software 15.1</i>.</p> <p>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO: CRD42021251719.</p> |
| <b>Badania włączone/<br/>wykluczone</b> | Do meta-analizy włączono ostatecznie 13 publikacji dotyczących 10 retrospektywnych badań obserwacyjnych uwzględniających łącznie 592 772 pacjentów, w których 311 759 otrzymywało rywaroksaban, a 281 013 – apiksaban.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Ocena w skali AMSTAR 2</b>           | KRYTYCZNIE NISKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Tabela 76. Opis metodyki meta-analizy Buckley i wsp. 2022 [10].

| Opis metodyki badania                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cel przeglądu</b>                        | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) tj. apiksabanu względem innych NOAC oraz antagonistów witaminy K (VKA), stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Przeszukane bazy danych</b>              | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <p>- <i>PubMed</i>, <i>SCOPUS</i> oraz <i>Web of Science</i> od 1 stycznia 2009 roku do 21 grudnia 2021 roku.</p> <p>W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji: "<i>atrial fibrillation</i>", "<i>apixaban</i>" and "<i>stroke</i>".</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Kryteria włączenia/wykluczenia badań</b> | <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania obejmujące pacjentów w wieku <math>\geq 18</math> lat z migotaniem przedsionków, klasyfikujących się do stosowania apiksabanu w celu prewencji udaru;</li> <li>- badania randomizowane oraz nierandomizowane, badania typu <i>pre-post</i>, w których porównywano apiksaban względem innych NOAC lub antagonistów witaminy K</li> <li>- brak ograniczeń odnośnie języka publikacji.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania przekrojowe, raporty przypadków oraz badania jakościowe.</li> </ul> |
| <b>Oceniane interwencje</b>                 | <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- doustny lek przeciwkrzepliwý niebędący antagonistą witaminy K (NOAC) - apiksaban.</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NOAC, antagoniści witaminy K, w tym warfaryna.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b>              | <p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udar lub jakiegokolwiek incydent zakrzepowo-zatorowy (udar/ zatorowość obwodowa),</li> <li>- zgon z jakiegokolwiek przyczyn;</li> <li>- poważne krwawienia.</li> </ul> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- krwotok śródczaszkowy;</li> <li>- udar niedokrwienności.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Metody badania</b>                       | <p>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT przeprowadzona w oparciu o: <i>The Cochrane Risk of Bias v.2</i> (RoB2) tool.</p> <p><u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT przeprowadzona w oparciu o:</u> <i>Risk Of Bias in Non-randomised Studies of Interventions</i> (ROBINS-I).</p> <p><u>Ocena ryzyka błędu publikacji przeprowadzona w oparciu o:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak danych.</li> </ul> <p><u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u></p>                                                                                                                                                         |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Opis metodyki badania                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p>- zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>.</p> <p>Meta-analizę przeprowadzono metodą <i>Mantel-Haenszel</i>. Wyniki przeprowadzonych porównań dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w postaci parametru RR (ang. <i>Relative Ratio</i>) z 95% CI. W analizie heterogeniczności wykorzystano statystykę Higginsa - <math>I^2</math>.</p> <p>Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu <i>RevMan Software</i>.</p> <p>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO: CRD42021236826.</p>       |
| <b>Badania włączone/<br/>wykluczone</b> | <p>Zidentyfikowano 9246 publikacji; po usunięciu duplikatów, 6644 publikacji wykluczono na podstawie analizy tytułów oraz abstraktów a 109 poddano ocenie na podstawie pełnych tekstów. Ostatecznie w przeglądzie uwzględniono 67 badań, a 38 włączono do meta-analizy, w tym 2 badania RCT, 2 prospektywne badania kohortowe oraz 63 retrospektywne badania kohortowe. Badania RCT włączone do przeglądu dotyczyły stosowania apiksabanu, nie uwzględniono badań randomizowanych, w których podawany byłby rywaroksaban. W opracowaniu nie wyodrębniono wyników dla badań RCT.</p> |
| <b>Ocena w skali AMSTAR 2</b>           | NISKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Tabela 77. Opis metodyki meta-analizy Liu i wsp. 2021 [11].

| Opis metodyki badania                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cel przeglądu</b>                        | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC), stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Przeszukane bazy danych</b>              | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <p>- PubMed, Web of Science, EMBASE, Clinical trials.gov oraz Cochrane Library do 22 marca 2020 roku.</p> <p>W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Kryteria włączenia/wykluczenia badań</b> | <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania kliniczne, kohortowe oraz kliniczno-kontrolne obejmujące pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków;</li> <li>- badania bezpośrednio porównujące efekty działania NOAC (rywaroksabanu, eteksylanu dabigatranu oraz apiksabanu) w zakresie ryzyka wystąpienia udaru, krwawień lub zgonu,</li> <li>- badania w postaci pełnych tekstów opublikowane w języku angielskim.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- publikacje w których nie opisano dokładnego schematu podawania NOAC lub rozpoznania choroby u pacjentów;</li> <li>- duplikaty/ raporty przypadków.</li> </ul> |
| <b>Oceniane interwencje</b>                 | <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>- doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistą witaminy K (NOAC).</p> <p><u>Komparator:</u></p> <p>- NOAC.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b>              | <p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zgon z jakichkolwiek przyczyn;</li> <li>- udar niedokrwienności;</li> <li>- udar krwotoczny;</li> <li>- udar/ zatorowość obwodowa;</li> <li>- poważne krwawienia;</li> <li>- krwawienie z przewodu pokarmowego;</li> <li>- krwawienie śródczaszkowe;</li> <li>- mniejsze krwawienia.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Metody badania</b>                       | <p><u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT przeprowadzona w oparciu o:</u><br/><i>Newcastle-Ottawa Scale (NOS).</i></p> <p><u>Ocena ryzyka błędu publikacji przeprowadzona w oparciu o:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak danych.</li> </ul> <p><u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Opis metodyki badania                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p>- zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> oraz <i>Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology</i> (MOOSE).</p> <p>Meta-analizę przeprowadzono metodą Mantel-Haenszel. Wyniki przeprowadzonych porównań dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w postaci parametru OR (ang. <i>Odds Ratio</i>) oraz adjustowanego parametru HR (ang. <i>Hazard Ratio</i>) z 95% CI. W analizie heterogeniczności wykorzystano statystykę <math>I^2</math> oraz wartość p dla statystyki Q. Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu <i>Review Manager</i> oraz <i>Stata Software</i>.</p> <p>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO: CRD42019140553.</p> |
| <b>Badania włączone/<br/>wykluczone</b> | <p>Spośród 20496 zidentyfikowanych publikacji, 29 badań obserwacyjnych poddanych ocenie na podstawie pełnych tekstów zostało włączonych do ilościowej meta-analizy. Porównanie rywaroksabanu z eteksylanem dabigatranu przeprowadzono w 28 badaniach obejmujących łącznie 705 130 pacjentów. Porównanie apiksabanu z rywaroksabanem przeprowadzono w 23 badaniach obejmujących łącznie 470 763 pacjentów.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Ocena w skali AMSTAR 2</b>           | KRYTYCZNIE NISKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Tabela 78. Opis metodyki meta-analizy Zhu i wsp. 2021 [12].

| Opis metodyki badania                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cel przeglądu</b>                        | Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC), stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Przeszukane bazy danych</b>              | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <p>- PubMed oraz Ovid do maja 2020 roku.</p> <p>W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji: <i>atrial fibrillation</i> OR <i>atrial flutter</i> AND (<i>non-vitamin K antagonist oral anticoagulants</i> OR <i>direct oral anticoagulants</i> OR <i>dabigatran</i> OR <i>rivaroxaban</i> OR <i>apixaban</i> OR <i>edoxaban</i>).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Kryteria włączenia/wykluczenia badań</b> | <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat z niezastawkowym migotaniem przedsionków;</li> <li>- obserwacyjne badania kohortowe porównujące efektywność kliniczną NOAC (rywaroksabanu, eteksylanu dabigatranu, apiksabanu lub/i edoksabanu);</li> <li>- badania, w których zastosowano metody balansujące różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w kohorcie badanej i kohorcie kontrolnej (ang. <i>propensity score matching</i> [PSM] lub <i>inverse probability of treatment weighting</i> [IPTW]).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania obejmujące tylko pacjentów z migotaniem przedsionków i poddanych określonym interwencjom (m.in. kardiowersji ablacyjnej) lub z określonymi schorzeniami (m.in.: chorobą wieńcową serca, przewlekłą niewydolnością nerek, nadczynnością tarczycy lub nowotworem)</li> <li>- badania randomizowane, badania przekrojowe, przeglądy, raporty przypadków, edytoriale oraz abstrakty.</li> </ul> |
| <b>Oceniane interwencje</b>                 | <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>- doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistą witaminy K (NOAC).</p> <p><u>Komparator:</u></p> <p>- NOAC.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b>              | <p><u>Główne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udar lub zatorowość obwodowa;</li> <li>- poważne krwawienia.</li> </ul> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udar niedokrwienności;</li> <li>- zgon z jakichkolwiek przyczyn;</li> <li>- krwawienie śródczaszkowe;</li> <li>- krwawienie z przewodu pokarmowego.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Metody badania</b>                       | <u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT przeprowadzona w oparciu o: Newcastle-Ottawa Scale (NOS).</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Opis metodyki badania                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p><u>Ocena ryzyka błędu publikacji przeprowadzona w oparciu o:</u><br/><i>Egger and Begg test.</i></p> <p><u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u><br/>zgodnie z wytycznymi <i>Cochrane Handbook of Systematic Reviews</i> i <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>.</p> <p>Meta-analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów losowych oraz uzupełniono metodą odwróconej wariancji. Wyniki przeprowadzonych porównań dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w postaci parametru HR (ang. <i>Hazard Ratio</i>) z 95% CI. W analizie heterogeniczności wykorzystano statystykę Q Cochrane'a oraz <math>I^2</math>. Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu <i>Review Manager</i> oraz <i>Stata Software</i>.</p> |
| <b>Badania włączone/<br/>wykluczone</b> | Spośród 7220 zidentyfikowanych publikacji, po usunięciu duplikatów oraz 7189 publikacji niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu na podstawie analizy tytułów i abstraktów, w oparciu o pełne teksty przeanalizowano 31 badań, z których 17 retrospektywnych badań kohortowych zostało włączonych do meta-analizy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Ocena w skali AMSTAR 2</b>           | WYSOKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

**Tabela 79. Opis metodyki meta-analizy Menichelli i wsp. 2021 [13].**

| Opis metodyki badania                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cel przeglądu</b>                        | Porównanie bezpieczeństwa, a także skuteczności doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC), stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków.                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Przeszukane bazy danych</b>              | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u><br/>- MEDLINE via PubMed, Cochrane (CENTRAL) do 8 marca 2020 roku.</p> <p>W przeszukaniu wykorzystano słowa kluczowe dla populacji i ocenianych interwencji: 'atrial fibrillation', 'DOAC', 'NOAC', 'non vitamin K antagonists', 'direct oral anticoagulants', 'bleeding events', 'major bleeding', 'gastrointestinal bleeding', 'intracranial haemorrhage', 'haemorrhagic stroke', 'ischaemic stroke', 'systemic embolism', 'death', 'myocardial infarction'.</p>                |
| <b>Kryteria włączenia/wykluczenia badań</b> | <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u><br/>- kohortowe badania obserwacyjne opublikowane w języku angielskim, w których porównywano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania NOAC u chorych z migotaniem przedsionków.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u><br/>- publikacje w języku innym niż angielski;<br/>- badania randomizowane, przekrojowe, kliniczno-kontrolne, raporty przypadków, przeglądy, meta-analizy, edytoriale/ komentarze do opublikowanych badań, badania eksperymentalne.</p> |
| <b>Oceniane interwencje</b>                 | <p><u>Oceniane interwencje:</u><br/>- doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistą witaminy K (NOAC).</p> <p><u>Komparator:</u><br/>- NOAC.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Oceniane punkty końcowe</b>              | <p><u>Główne punkty końcowe:</u><br/>- jakiegokolwiek krwawienia;<br/>- poważne krwawienia;<br/>- krwawienie z przewodu pokarmowego;<br/>- krwotok śródczaszkowy;<br/>- udar krwotoczny.</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u><br/>- udar niedokrwienności;<br/>- zatorowość obwodowa;<br/>- udar/ zatorowość obwodowa;<br/>- zawał mięśnia sercowego;<br/>- zgon z jakiegokolwiek przyczyn.</p>                                                                                                                   |
| <b>Metody badania</b>                       | <u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT przeprowadzona w oparciu o:</u><br><i>Newcastle–Ottawa Scale (NOS).</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Opis metodyki badania                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         | <p><u>Ocena ryzyka błędu publikacji przeprowadzona w oparciu o:</u><br/> <i>Egger's linear regression test</i> oraz wykres lejkowy (ang. <i>funnel plot</i>).</p> <p><u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u><br/> - zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews</i> oraz <i>Meta-Analyses</i>.</p> <p>Meta-analizę sieciową przeprowadzono bayesowską metodą z wykorzystaniem modelu efektów losowych (<i>Markov Chain Monte Carlo</i>). Dodatkowo wykonano sieciową meta-regresję metodą bayesowską w celu szacowania wpływu czynników takich jak: płeć, wiek, współistniejąca cukrzyca, zawał mięśnia sercowego w wywiadzie oraz czas leczenia na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ryzyko krwawień. Wyniki przeprowadzonych porównań dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w postaci parametru HR (ang. <i>Hazard Ratio</i>) z 95% CrI. W analizie heterogeniczności wykorzystano statystykę <math>I^2</math> oraz wartości p.</p> <p>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO: CRD42019137111.</p> |
| <b>Badania włączone/<br/>wykluczone</b> | <p>Do meta-analizy włączono 21 badań kohortowych zawierających dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania NOAC oraz 13 badań porównujących skuteczność kliniczną NOAC. Łącznie analizowano dane pochodzące od 605 771 pacjentów, z których 251 039 stosowało rywaroksaban, 225 807 eteksylan dabigatranu, a 128 925 – apiksaban.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Ocena w skali AMSTAR 2</b>           | NISKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

### **5.2.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ APIKSABANU W PORÓWNIANIU DO ETEKSYLANU DABIGATRANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/ META-ANALIZ SIECIOWYCH**

Wyniki porównania efektywności praktycznej rywaroksabanu i eteksylanu dabigatranu stosowanych u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków przedstawiono w przeglądach systematycznych z meta-analizą: Zhang i wsp. 2021 [2], Chan i wsp. 2024 [6], Bortman i wsp. 2022 [7], Archontakis-Barakakis i wsp. 2021 [8], Liu i wsp. 2021 [11], Zhu i wsp. 2021 [12], Menichelli i wsp. 2021 [13]. Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę badań włączonych do powyższych opracowań.

Do opracowania Zhang i wsp. 2021 [2] włączono 29 badań obserwacyjnych, w których analizowano 1 164 821 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, poddanych terapii doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi. W badaniach obserwacyjnych apiksaban oceniano w 19 badaniach, eteksylan dabigatranu w 29 badaniach, rywaroksaban w 29 badaniach i edoksaban w jednym badaniu. Tam, gdzie podano, średni wiek włączonych pacjentów wahał się od 45,7 do 80,4 lat, odsetek kobiet od 17,0 do 67,0%, wynik w skali CHADS<sub>2</sub> od 1 do 5,4; wynik w skali HAS-BLED od 1,2 do 3,7; wyjściowy wskaźnik chorób współistniejących Charlsona od 1,1 do 5,7; natomiast proporcje wyjściowych zaburzeń czynności nerek od 1,1 do 5,7. Okresy obserwacji wahały się od 6,3 miesiąca do 1,8 roku.

W meta-analizie sieciowej Chan i wsp. 2024 [6] uwzględniono 10 badań obserwacyjnych opisanych w 11 publikacjach. Wielkość populacji w analizowanych badaniach wynosiła od 2055 do 321 501 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Na podstawie danych z uwzględnionych badań porównano m.in. efekty stosowania rywaroksabanu względem eteksylanu dabigatranu. Średnia wieku pacjentów w większości badań wynosiła  $>70$  lat. Średnia wartość w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc wynosiła o 2,7 do 4,7 punktów, a w skali HAS-BLED wynosiła od 1,2 do 2,9 punktów.

W publikacji Bortman i wsp. 2022 [7] przedstawiono wyniki opublikowanych już przeglądów systematycznych opartych na badaniach zawierających dane z rzeczywistej praktyki klinicznej w zakresie stosowania NOAC u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

W przeglądzie systematycznym z meta-analizą Archontakis-Barakakis i wsp. 2021 [8] uwzględniono 92 badania obserwacyjne obejmujące łącznie dane dla ponad 4 000 000 pacjentów z niezastawkowym

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



migotaniem przedsionków, w których porównywano skuteczność praktyczną oraz bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu względem innych NOAC, w tym eteksylanu dabigatranu.

W meta-analizie Liu i wsp. 2021 [11] uwzględniono 29 badań obserwacyjnych. Porównanie rywaroksabanu z eteksylanem dabigatranu przeprowadzono w 28 badaniach obejmujących łącznie 705 130 pacjentów. Średnia wieku pacjentów wynosiła  $72,0 \pm 5,02$  lat, a odsetek mężczyzn –  $58,7 \pm 8,80\%$ . Długość okresu obserwacji wynosiła średnio  $1,20 \pm 0,67$  lat.

Do przeglądu systematycznego z meta-analizą Zhu i wsp. 2021 [12] włączono 17 retrospektywnych badań kohortowych, w których porównywano skuteczność praktyczną oraz bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu m.in. z eteksylanem dabigatranu. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w uwzględnionych badaniach nie wykazywała istotnych różnic w zakresie: wieku, odsetka kobiet, ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, ryzyka krwawień w skali HAS-BLED, a także występowania schorzeń współistniejących i stosowanego leczenia.

W meta-analizie Menichelli i wsp. 2021 [13] uwzględniono 21 badań kohortowych zawierających dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania NOAC oraz 13 badań porównujących skuteczność kliniczną NOAC. Łącznie analizowano dane 605 771 pacjentów, z których 251 039 stosowało rywaroksaban, a 225 807 – eteksylan dabigatranu. Średnia wieku pacjentów wynosiła 72,71 lat; 72,17 lata w kohorcie stosującej rywaroksaban oraz 72,35 lat w kohorcie stosującej eteksylan dabigatranu. Odsetek mężczyzn wynosił 55,0%.

#### 5.2.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ APIKSABANU W PORÓWNANIU DO ETEKSYLANU DABIGATRANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

**Tabela 80. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie [2].**

| Punkt końcowy/ populacja                                      |     | Liczba włączonych badań/ pacjentów | Grupa badana apiksaban | Grupa kontrolna eteksylan dabigatranu | p*    |
|---------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|-------|
|                                                               |     |                                    | HR [95% CI]*           |                                       |       |
| Udar mózgu lub zatorowość obwodowa                            |     | 9/142 836                          | 0,88 [0,72; 1,07]      |                                       | >0,05 |
| Udar mózgu                                                    |     | 2/43 472                           | 0,93 [0,62; 1,41]      |                                       | >0,05 |
| Zatorowość obwodowa                                           |     | 4/106 523                          | 1,08 [0,94; 1,25]      |                                       | >0,05 |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn                                 |     | 6/104 333                          | 0,96 [0,86; 1,06]      |                                       | >0,05 |
| Udar mózgu lub zatorowość obwodowa - analiza w subpopulacjach |     |                                    |                        |                                       |       |
| Wiek (lata)                                                   | <75 | -                                  | 0,93 [0,76; 1,13]      |                                       | >0,05 |
|                                                               | ≥75 | -                                  | -                      |                                       |       |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$ II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy/ populacja                        |             | Liczba włączonych badań/ pacjentów | Grupa badana apiksaban   | Grupa kontrolna eteksylan dabigatranu | p*                           |
|-------------------------------------------------|-------------|------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
|                                                 |             | HR [95% CI]*                       |                          |                                       |                              |
| Wynik w skali HAS-BLED                          | $\leq 2$    | -                                  | -                        | -                                     |                              |
|                                                 | $> 2$       | -                                  | 0,83 [0,66; 1,03]        |                                       | $>0,05$                      |
| Wynik w skali CHADS                             | $\leq 2$    |                                    |                          |                                       |                              |
|                                                 | $> 2$       |                                    | 0,80 [0,61; 1,06]        |                                       | $>0,05$                      |
| Wskaźnik współchorobowości Charlsona            | $<2,7$      |                                    | 0,81 [0,64; 1,02]        |                                       | $>0,05$                      |
|                                                 | $\geq 2,7$  |                                    | -                        |                                       |                              |
| Początkowe zaburzenia czynności nerek           | $<10,6$     | -                                  | 0,99 [0,73; 1,32]        |                                       | $>0,05$                      |
|                                                 | $\geq 10,6$ | -                                  | <b>0,77 [0,60; 0,98]</b> |                                       | <b><math>&lt;0,05</math></b> |
| Początkowe stosowanie leków przeciwkrwotocznych | $<23,4$     | -                                  | <b>0,75 [0,57; 0,98]</b> |                                       | <b><math>&lt;0,05</math></b> |
|                                                 | $\geq 23,4$ | -                                  | 1,13 [0,99; 1,29]        |                                       | $>0,05$                      |

\*wartości przedstawione w referencji. HAS-BLED - skala do oceny ryzyka krwawienia; CHADS - skala służąca do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków (wyższy wynik oznacza wyższe ryzyko).

W meta-analizie Zhang i wsp. 2021 [2] nie wykazano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pomiędzy zastosowaniem apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru i zatorowości obwodowej, udaru, zatorowości obwodowej czy ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Istotnych statystycznie różnic dla powyższego punktu końcowego nie wykazano zarówno w populacji ogólnej, jak również w wyodrębnionych subpopulacjach (za wyjątkiem istotnie niższego ryzyka w subpopulacji z zaburzeniami czynności nerek  $\geq 10,6$  i stosujących początkowe leczenie przeciwkrwotoczne  $<23,4$ , w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji).

**Tabela 81. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2].**

| Interwencja                               | SUCRA* |
|-------------------------------------------|--------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> |        |
| <b>Apiksaban</b>                          | 79,0%  |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b>              | 11,1%  |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

Apiksaban miał wyższe prawdopodobieństwo bycia lepszą terapią w zakresie redukcji ryzyka udaru lub zatorowości obwodowej niż eteksylan dabigatranu [2].

**Tabela 82. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, wyniki meta-analizy sieciowej [6].**

| Punkt końcowy             | Grupa badana Apiksaban | Grupa kontrolna eteksylan dabigatranu | p*      |
|---------------------------|------------------------|---------------------------------------|---------|
| HR [95% CI]*              |                        |                                       |         |
| <b>Udar niedokrwienny</b> | 0,80 [0,62; 1,04]      |                                       | $>0,05$ |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy                 | Grupa badana<br>Apiksaban | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|-------------------------------|---------------------------|------------------------------------------|-------|
|                               | HR [95% CI]*              |                                          |       |
| Zawał mięśnia sercowego       | 0,86 [0,39; 1,90]         |                                          | >0,05 |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn | 1,08 [0,71; 1,64]         |                                          | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Wyniki meta-analizy sieciowej Chan i wsp. 2024 [6] wskazały na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między apiksabanem a eteksylanem dabigatranu w zakresie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwienności, zawału mięśnia sercowego, a także zgonu z jakichkolwiek przyczyn u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

**Tabela 83. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [7].**

| Punkt końcowy                 | Badanie | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|-------------------------------|---------|---------------------------|------------------------------------------|-------|
|                               |         | HR [95% CI]*              |                                          |       |
| Udar niedokrwienny            | Douros  | 0,94 [0,82; 1,09]         |                                          | >0,05 |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn | Douros  | 1,00 [0,85; 1,19]         |                                          | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Przedstawione w publikacji Bortman i wsp. 2022 [7] wyniki meta-analizy przeprowadzonej przez Douros i wsp. 2019 wykazały brak istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy między apiksabanem a eteksylanem dabigatranu w zakresie ryzyka wystąpienia: udaru niedokrwienności i ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

**Tabela 84. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie; łącznie dla zastosowanych dawek [8].**

| Punkt końcowy/ populacja          | Liczba<br>włączonych<br>badań | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------------------------|-------|
|                                   |                               | HR [95% CI]*              |                                          |       |
| Udar niedokrwienny                |                               |                           |                                          |       |
| Główna analiza                    | 3                             | 0,82 [0,68; 0,99]         |                                          | >0,05 |
| Pacjenci w wieku >65 lat          | 3                             | 0,91 [0,77; 1,07]         |                                          | >0,05 |
| Udar/ choroba zakrzepowo-zatorowa |                               |                           |                                          |       |
| Główna analiza                    | 5                             | 0,89 [0,79; 1,00]         |                                          | =0,05 |
| Pacjenci w wieku >65 lat          | 3                             | 0,71 [0,58; 0,89]         |                                          | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Wyniki meta-analizy Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [8] wykazały brak istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy między apiksabanem (wszystkich zarejestrowanych dawek) a eteksylanem dabigatranu w zakresie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwienności (w całej analizowanej populacji pacjentów, jak i w

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$ II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



grupie chorych w wieku powyżej 65. roku życia), a także wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie udaru lub/i choroby zakrzepowo-zatorowej w całej analizowanej populacji pacjentów. W subpopulacji chorych w wieku powyżej 65. roku życia wykazano natomiast istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższe ryzyko udaru lub/i choroby zakrzepowo-zatorowej w wyniku zastosowania apiksabanu w porównaniu z eteksylanem dabigatranu.

**Tabela 85. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie; dla wyższej zarejestrowanej dawki apiksabanu [8].**

| Punkt końcowy/ populacja          | Liczba<br>włączonych<br>badań | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------------------------|-------|
|                                   |                               | HR [95% CI]*              |                                          |       |
| Udar/ choroba zakrzepowo-zatorowa |                               |                           |                                          |       |
| Główna analiza                    | 4                             | 0,88 [0,66; 1,16]         |                                          | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Wyniki meta-analizy Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [8] wykazały brak istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy między apiksabanem (stosowanym w wyższej zarejestrowanej dawce) a eteksylanem dabigatranu w zakresie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie udaru lub/i choroby zakrzepowo-zatorowej w całej analizowanej populacji pacjentów.

**Tabela 86. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [10].**

| Punkt końcowy                 | Liczba włączonych badań | Grupa badana apiksaban | Grupa kontrolna eteksylan dabigatranu | p*    |
|-------------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------------------|-------|
|                               |                         | RR [95% CI]*           |                                       |       |
| Udar lub zatorowość obwodowa  | 10                      | 0,84 [0,74; 0,95]      |                                       | 0,006 |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn | 9                       | 1,00 [0,82; 1,22]      |                                       | >0,05 |
| Udar niedokrwienny            | 18                      | 0,83 [0,70; 0,97]      |                                       | 0,02  |

\*wartości przedstawione w referencji.

W meta-analizie Buckley i wsp. 2022 [10] raportowano brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między stosowaniem apiksabanu a eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Jednocześnie wykazano, że w porównaniu do eteksylanu dabigatranu, leczenie apiksabanem wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem udaru/zatorowości obwodowej oraz wystąpienia udaru niedokrwiennego.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 87. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [11].**

| Punkt końcowy/ populacja      | Liczba włączonych badań/ pacjentów | Grupa badana<br>Apiksaban | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------|-------|
|                               |                                    | OR [95% CI]*              |                                          |       |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn |                                    |                           |                                          |       |
| Ogólna analiza                | 6, 30 858 vs 36 140                | 1,07 [1,01; 1,14]         |                                          | <0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat    | 5                                  | 1,02 [0,92; 1,12]         |                                          | >0,05 |
| Pacjenci w wieku >75 lat      | 1                                  | 1,12 [1,03; 1,22]         |                                          | <0,05 |
| Standardowa dawka             | 5                                  | 1,02 [0,92; 1,12]         |                                          | >0,05 |
| Zredukowana dawka             | 1                                  | 1,12 [1,03; 1,22]         |                                          | <0,05 |
| Okres obserwacji 1 rok        | 2                                  | 1,13 [0,99; 1,30]         |                                          | >0,05 |
| Okres obserwacji ≥2 lata      | 3                                  | 1,07 [0,99; 1,15]         |                                          | >0,05 |
| Udar niedokrwienny            |                                    |                           |                                          |       |
| Ogólna analiza                | 8, 54 394 vs 67 802                | 0,91 [0,83; 0,99]         |                                          | <0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat    | 6                                  | 1,01 [0,89; 1,13]         |                                          | >0,05 |
| Pacjenci w wieku >75 lat      | 2                                  | 0,83 [0,74; 0,93]         |                                          | <0,05 |
| Standardowa dawka             | 5                                  | 0,95 [0,83; 1,09]         |                                          | >0,05 |
| Zredukowana dawka             | 2                                  | 0,83 [0,74; 0,93]         |                                          | <0,05 |
| Okres obserwacji – 1 rok      | 3                                  | 0,98 [0,82; 1,18]         |                                          | >0,05 |
| Okres obserwacji ≥2 lata      | 3                                  | 0,75 [0,65; 0,88]         |                                          | <0,05 |
| Udar/ zatorowość obwodowa     |                                    |                           |                                          |       |
| Ogólna analiza                | 10, 60 253 vs 74 050               | 0,91 [0,83; 0,99]         |                                          | <0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat    | 7                                  | 1,00 [0,90; 1,11]         |                                          | >0,05 |
| Pacjenci w wieku >75 lat      | 3                                  | 0,79 [0,71; 0,88]         |                                          | <0,05 |
| Standardowa dawka             | 6                                  | 0,96 [0,86; 1,07]         |                                          | >0,05 |
| Zredukowana dawka             | 3                                  | 0,79 [0,71; 0,88]         |                                          | <0,05 |
| Okres obserwacji – 1 rok      | 2                                  | 0,84 [0,64; 1,12]         |                                          | >0,05 |
| Okres obserwacji ≥2 lata      | 2                                  | 0,95 [0,85; 1,06]         |                                          | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Wyniki meta-analizy Liu i wsp. 2021 [11] wykazały, że stosowanie apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ):

- niższym ryzykiem:
  - wystąpienia udaru niedokrwiennego (w tym w subpopulacji pacjentów w wieku >75 lat, stosujących zredukowaną dawkę apiksabanu czy w badaniach z  $\geq 2$  letnim okresem obserwacji);
  - udaru/zatorowości obwodowej (w tym w subpopulacji pacjentów w wieku >75 lat czy stosujących zredukowaną dawkę apiksabanu);
- wyższym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w tym w subpopulacji pacjentów w wieku >75 lat czy stosujących zredukowaną dawkę apiksabanu).

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 88. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [12].**

| Punkt końcowy                 | Liczba włączonych badań | Grupa badana apiksaban | Grupa kontrolna eteksylan dabigatranu | p*   |
|-------------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------------------|------|
|                               |                         | HR [95% CI]*           |                                       |      |
| Udar lub zatorowość obwodowa  | 5                       | 0,84 [0,56; 1,28]      |                                       | 0,43 |
| Udar niedokrwienności         | 5                       | 0,95 [0,82; 1,09]      |                                       | 0,47 |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn | 2                       | 0,92 [0,82; 1,03]      |                                       | 0,14 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Wyniki meta-analizy Zhu i wsp. 2021 [12] wskazały na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między apiksabanem a eteksylanem dabigatranu w zakresie ryzyka wystąpienia udaru/zatorowości obwodowej, udaru niedokrwienności a także zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

**Tabela 89. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie oraz meta-analiza sieciowa [13].**

| Punkt końcowy                                  | Liczba<br>włączonych<br>badań | Grupa kontrolna<br>eteksylan<br>dabigatranu                      | Grupa badana<br>Apiksaban | p*             |
|------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|
|                                                |                               | HR [95% CrI]*                                                    |                           |                |
| Zatorowość obwodowa                            | 2                             | 1,6 [0,20; 12] <sup>&amp;</sup><br>1,5 [0,42; 5,4] <sup>#</sup>  |                           | >0,05<br>>0,05 |
| Udar niedokrwienny                             | 5                             | 1,6 [1,1; 2,2] <sup>&amp;</sup><br>1,6 [1,2; 2,0] <sup>#</sup>   |                           | <0,05<br><0,05 |
| Udar niedokrwienny oraz<br>zatorowość obwodowa | 4                             | 1,5 [1,0; 2,2] <sup>&amp;</sup><br>1,3 [0,98; 1,8] <sup>#</sup>  |                           | ≥0,05<br>>0,05 |
| Ostry zawał mięśnia sercowego                  | 1                             | 1,3 [0,37; 4,6] <sup>&amp;</sup><br>1,1 [0,61; 2,1] <sup>#</sup> |                           | >0,05<br>>0,05 |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn                  | 1                             | 1,0 [0,46; 2,4] <sup>&amp;</sup><br>1,0 [0,65; 1,6] <sup>#</sup> |                           | >0,05<br>>0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji. <sup>&</sup> porównanie typu *pair-wise*. <sup>#</sup> meta-analiza sieciowa.

Wyniki meta-analizy sieciowej Menichelli i wsp. 2021 [13] wykazały, że stosowanie apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwienności. W zakresie ryzyka wystąpienia zatorowości obwodowej, ostrego zawału mięśnia sercowego, zgonu z jakichkolwiek przyczyn oraz złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie udaru/ zatorowości obwodowej, meta-analiza sieciowa wskazała na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między porównywanymi preparatami.

### 5.2.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA APIKSABANU W PORÓWNANIU DO ETEKSYLANU DABIGATRANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/ META-ANALIZ SIECIOWYCH

Tabela 90. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie [2].

| Punkt końcowy/populacja                          |       | Liczba włączonych badań/ pacjentów | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>eteksylan<br>dabigatranu | p*    |
|--------------------------------------------------|-------|------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------|-------|
|                                                  |       |                                    | HR [95% CI]*              |                                             |       |
| Poważne krwawienia                               |       | 18/270 839                         | 0,82 [0,74; 0,90]         |                                             | <0,05 |
| Poważny krwotok śródczaszkowy                    |       | 11/180 215                         | 1,16 [0,99; 1,36]         |                                             | >0,05 |
| Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego        |       | 9/172 133                          | 0,73 [0,65; 0,82]         |                                             | <0,05 |
| Poważne krwawienia                               |       |                                    |                           |                                             |       |
| Wiek (lata)                                      | <75   | -                                  | 0,93 [0,76; 1,13]         |                                             | >0,05 |
|                                                  | ≥75   |                                    | -                         |                                             | -     |
| Wynik w skali HAS-BLED                           | ≤2    |                                    | -                         |                                             | -     |
|                                                  | >2    |                                    | 0,83 [0,66; 1,03]         |                                             | >0,05 |
|                                                  | >2    |                                    | -                         |                                             | -     |
| Wynik w skali CHADS                              | ≤2    |                                    | -                         |                                             | -     |
|                                                  | >2    |                                    | 0,80 [0,61; 1,06]         |                                             | >0,05 |
| Indeks chorób współistniejących Charlson         | <2,7  |                                    | 0,81 [0,64; 1,02]         |                                             | >0,05 |
|                                                  | ≥2,7  |                                    | -                         |                                             | -     |
| Początkowe zaburzenia czynności nerek            | <10,6 |                                    | 0,99 [0,73; 1,32]         |                                             | >0,05 |
|                                                  | ≥10,6 |                                    | 0,77 [0,60; 0,98]         |                                             | <0,05 |
| Początkowe stosowanie leków przeciwplatekcyjnych | <23,4 |                                    | 0,75 [0,57; 0,98]         |                                             | <0,05 |
|                                                  | ≥23,4 |                                    | 1,13 [0,99; 1,29]         |                                             | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji. CHADS - skala do oceny ryzyka udaru. HAS-BLED - skala do oceny ryzyka krwawienia.

W meta-analizie Zhang i wsp. 2021 [2] wykazano, że zastosowanie apiksabanu wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia poważnych krwawień (w tym krwawienia z przewodu pokarmowego) w populacji ogólnej i porównywalnym ryzykiem w zakresie ryzyka poważnych krwotoków śródczaszkowych. Istotnych statystycznie różnic dla powyższego punktu końcowego nie wykazano w wyodrębnionych subpopulacjach (za wyjątkiem istotnie niższego ryzyka w subpopulacji z zaburzeniami czynności nerek  $\geq 10,6$  i stosujących początkowe leczenie przeciwkrwotoczne  $< 23,4$ , w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji).

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 91. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2].**

| Interwencja                  | SUCRA* |
|------------------------------|--------|
| <b>Poważne krwawienia</b>    |        |
| <b>Apiksaban</b>             | 99,4%  |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b> | 50,6%  |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

Apiksaban miał wyższe prawdopodobieństwo bycia lepszą terapią w zakresie redukcji ryzyka poważnych krwawień niż eteksylan dabigatranu [2].

**Tabela 92. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - wyniki meta-analizy sieciowej [6].**

| Punkt końcowy         | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|-----------------------|---------------------------|------------------------------------------|-------|
|                       | HR [95% CI]*              |                                          |       |
| Poważne krwawienia    | 0,91 [0,71; 1,17]         |                                          | >0,05 |
| Krwotok śródczaszkowy | 1,35 [0,93; 1,96]         |                                          | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

W ramach meta-analizy sieciowej Chan i wsp. 2024 [6] wykazano brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy zastosowaniem apiksabanu a dabigatranu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poważnych krwawień oraz krwotoku śródczaszkowego.

**Tabela 93. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [7].**

| Punkt końcowy                     | Badanie     | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|-----------------------------------|-------------|---------------------------|------------------------------------------|-------|
|                                   |             | HR [95% CI]*              |                                          |       |
| Krwotok śródczaszkowy             | Douros      | 1,27 [0,98; 1,63]         |                                          | >0,05 |
| Udar krwotoczny                   | Douros      | 0,82 [0,39; 1,72]         |                                          | >0,05 |
| Poważne krwawienia                | Deitelzweig | 0,73 [0,61; 0,87]         |                                          | <0,05 |
|                                   | Douros      | 0,71 [0,64; 0,78]         |                                          |       |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego | Douros      | 0,59 [0,46; 0,75]         |                                          | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Przedstawione w publikacji Bortman i wsp. 2022 [7] wyniki meta-analiz przeprowadzonych przez Douros i wsp. 2019 oraz Deitelzweig i wsp. 2018 wykazały istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższe ryzyko wystąpienia epizodów poważnych krwawień lub krwawienia z przewodu pokarmowego w wyniku stosowania apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami ( $> 0,05$ ) w zakresie ryzyka krwotoku śródczaszkowego i udaru

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



krwotocznego.

**Tabela 94. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie; łącznie dla zastosowanych dawek [8].**

| Punkt końcowy         | Liczba<br>włączonych<br>badań | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------------------------|-------|
|                       |                               | HR [95% CI]*              |                                          |       |
| Krwotok śródczaszkowy | 6                             | 1,32 [1,03; 1,68]         |                                          | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Wyniki meta-analizy Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [8] wykazały, że stosowanie apiksabanu (łącznie wszystkich dawek) w porównaniu do eteksylanu dabigatranu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia krwotoku śródczaszkowego w ogólnej populacji pacjentów.

**Tabela 95. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie; z uwzględnieniem wyższej zarejestrowanej dawki apiksabanu [8].**

| Punkt końcowy         | Liczba<br>włączonych<br>badań | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------------------------|-------|
|                       |                               | HR [95% CI]*              |                                          |       |
| Krwotok śródczaszkowy | 6                             | 1,41 [1,10; 1,80]         |                                          | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Wyniki meta-analizy Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [8] wykazały, że stosowanie apiksabanu (wyższej z zarejestrowanych dawek) w porównaniu do eteksylanu dabigatranu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia krwotoku śródczaszkowego w subpopulacji pacjentów w wieku  $> 65$  lat.

**Tabela 96. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [10].**

| Punkt końcowy         | Liczba włączonych badań | Grupa kontrolna apiksaban | Grupa badana Eteksylan dabigatranu | p*    |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------------------|-------|
|                       |                         | RR [95% CI]*              |                                    |       |
| Poważne krwawienia    | 15                      | 0,79 [0,70; 0,88]         |                                    | <0,05 |
| Krwotok śródczaszkowy | 13                      | 0,98 [0,83; 1,16]         |                                    | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

W meta-analizie Buckley i wsp. 2022 [10] raportowano istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) różnice na korzyść apiksabanu względem dabigatranu w zakresie ryzyka wystąpienia poważnych krwawień, przy jednocześnie porównywalnym ryzyku wystąpienia krwotoku śródczaszkowego.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 97. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [11].**

| Punkt końcowy/ populacja          | Liczba włączonych badań/ pacjentów | Grupa badana apiksaban | Grupa kontrolna eteksylan dabigatranu | p*    |
|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|-------|
|                                   |                                    | OR [95% CI]*           |                                       |       |
| Poważne krwawienia                |                                    |                        |                                       |       |
| Ogólna analiza                    | 16, 71 573 vs 91 683               | 0,70 [0,65; 0,74]      |                                       | <0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat        | 12                                 | 0,73 [0,68; 0,79]      |                                       | <0,05 |
| Pacjenci w wieku >75 lat          | 4                                  | 0,60 [0,52; 0,68]      |                                       | <0,05 |
| Standardowa dawka                 | 10                                 | 0,67 [0,61; 0,73]      |                                       | <0,05 |
| Zredukowana dawka                 | 4                                  | 0,60 [0,52; 0,68]      |                                       | <0,05 |
| Okres obserwacji – 1 rok          | 9                                  | 0,64 [0,52; 0,78]      |                                       | <0,05 |
| Okres obserwacji ≥2 lata          | 3                                  | 0,63 [0,54; 0,72]      |                                       | <0,05 |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego |                                    |                        |                                       |       |
| Ogólna analiza                    | 8, 55 859 vs 75 857                | 0,61 [0,54; 0,69]      |                                       | <0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat        | 6                                  | 0,67 [0,59; 0,77]      |                                       | <0,05 |
| <Pacjenci w wieku >75 lat         | 2                                  | 0,29 [0,21; 0,42]      |                                       | <0,05 |
| Standardowa dawka                 | 3                                  | 0,81 [0,68; 0,96]      |                                       | <0,05 |
| Zredukowana dawka                 | 2                                  | 0,29 [0,21; 0,42]      |                                       | <0,05 |
| Okres obserwacji – 1 rok          | 5                                  | 0,76 [0,66; 0,88]      |                                       | <0,05 |
| Okres obserwacji 1,5 roku         | 2                                  | 0,44 [0,34; 0,57]      |                                       | <0,05 |
| Krwawienie śródczaszkowe          |                                    |                        |                                       |       |
| Ogólna analiza                    | 7; 48 621 vs 62 793                | 0,86 [0,70; 1,05]      |                                       | >0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat        | 5                                  | 0,99 [0,76; 1,28]      |                                       | >0,05 |
| Pacjenci w wieku >75 lat          | 2                                  | 0,72 [0,53; 0,97]      |                                       | <0,05 |
| Standardowa dawka                 | 3                                  | 0,88 [0,63; 1,21]      |                                       | >0,05 |
| Zredukowana dawka                 | 2                                  | 0,72 [0,53; 0,97]      |                                       | <0,05 |
| Okres obserwacji – 1 rok          | 5                                  | 0,98 [0,73; 1,31]      |                                       | >0,05 |
| Okres obserwacji ≥2 lata          | 1                                  | 1,03 [0,58; 1,82]      |                                       | >0,05 |
| Mniejsze krwawienia               |                                    |                        |                                       |       |
| Ogólna analiza                    | 6; 31 255 vs 33 519                | 0,84 [0,78; 0,91]      |                                       | <0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat        | 5                                  | 0,84 [0,78; 0,91]      |                                       | <0,05 |
| Pacjenci w wieku >75 lat          | 1                                  | 0,72 [0,13; 4,13]      |                                       | >0,05 |
| Standardowa dawka                 | 4                                  | 0,80 [0,74; 0,87]      |                                       | <0,05 |
| Zredukowana dawka                 | 1                                  | 0,72 [0,13; 4,13]      |                                       | >0,05 |
| Okres obserwacji – 1 rok          | 5                                  | 0,84 [0,78; 0,91]      |                                       | <0,05 |
| Okres obserwacji ≥2 lata          | 1                                  | 2,42 [0,30; 19,19]     |                                       | >0,05 |
| Udar krwotoczny                   |                                    |                        |                                       |       |
| Ogólna analiza                    | 5; 26 600 vs 26 277                | 0,83 [0,63; 1,10]      |                                       | >0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat        | 4                                  | 0,85 [0,60; 1,21]      |                                       | >0,05 |
| Pacjenci w wieku >75 lat          | 1                                  | 0,80 [0,51; 1,25]      |                                       | >0,05 |
| Standardowa dawka                 | 3                                  | 0,88 [0,53; 1,47]      |                                       | >0,05 |
| Zredukowana dawka                 | 1                                  | 0,80 [0,51; 1,25]      |                                       | >0,05 |
| Okres obserwacji – 1 rok          | 2                                  | 0,85 [0,55; 1,29]      |                                       | >0,05 |
| Okres obserwacji ≥2 lata          | 2                                  | 0,83 [0,53; 1,29]      |                                       | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

W meta-analizie Liu i wsp. 2021 [11] wykazano:

- istotnie statystycznie niższą ( $p < 0,05$ ) szansę na wystąpienia poważnych krwawień a także krwawień z przewodu pokarmowego w wyniku zastosowania apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu w populacji ogólnej, jak również we wszystkich wyodrębnionych subpopulacjach pacjentów;
- istotnie statystycznie niższą szansę na wystąpienie mniejszego krwawienia w wyniku zastosowania apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu w populacji ogólnej, oraz w subpopulacjach, za wyjątkiem podgrupy pacjentów w wieku  $>75$  lat, stosujących zredukowaną dawkę leku oraz w badaniach z  $\geq 2$  letnim okresem obserwacji, w których odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy apiksabanem a dabigatranem;
- brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między apiksabanem a eteksylanem dabigatranu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawień śródczaszkowych w populacji ogólnej (za wyjątkiem istotnie statystycznie niższego ryzyka w subpopulacji pacjentów w wieku  $>75$  lat i stosujących zredukowane dawki leku, po zastosowaniu apiksabanu);
- brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między apiksabanem a eteksylanem dabigatranu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego, w tym we wszystkich wyodrębnionych subpopulacjach pacjentów.

**Tabela 98. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [12].**

| Punkt końcowy                        | Liczba<br>włączonych<br>badań | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>eteksylan<br>dabigatranu | p*    |
|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------|-------|
|                                      |                               | HR [95% CI]*              |                                             |       |
| Poważne krwawienia                   | 9                             | 0,78 [0,67; 0,90]         |                                             | <0,05 |
| Krwawienie śródczaszkowe             | -                             | 1,31 [1,09; 1,57]         |                                             | <0,05 |
| Krwawienie z przewodu<br>pokarmowego | -                             | 0,60 [0,48; 0,75]         |                                             | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Wyniki meta-analizy Zhu i wsp. 2021 [12] wskazały na istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższe ryzyko wystąpienia poważnych krwawień lub krwawienia z przewodu pokarmowego w wyniku stosowania apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu, przy jednocześnie istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzyku wystąpienia krwawienia śródczaszkowego w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji.

**Tabela 99. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [13].**

| Punkt końcowy             | Liczba włączonych badań | Grupa kontrolna eteksylan dabigatranu | Grupa badana apiksaban | p*    |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------------------|------------------------|-------|
|                           |                         | HR [95% CrI]*                         |                        |       |
| Jakiegokolwiek krwawienie | 4                       | 1,0 [0,57; 1,8] <sup>§</sup>          |                        | >0,05 |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy                     | Liczba włączonych badań | Grupa kontrolna eteksylan dabigatranu                             | Grupa badana apiksaban | p*             |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|
|                                   |                         | HR [95% CrI]*                                                     |                        |                |
|                                   |                         | 1,2 [0,65; 2,0] <sup>#</sup>                                      |                        | >0,05          |
| Poważne krwawienia                | 12                      | 1,3 [1,1; 1,5] <sup>&amp;</sup><br>1,4 [1,2; 1,6] <sup>#</sup>    |                        | <0,05<br><0,05 |
| Krwawienie śródczaszkowe          | 7                       | 0,98 [0,63; 1,5] <sup>&amp;</sup><br>1,0 [0,73; 1,4] <sup>#</sup> |                        | >0,05<br>>0,05 |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego | 7                       | 1,5 [1,1; 2,1] <sup>&amp;</sup><br>1,6 [1,3; 2,1] <sup>#</sup>    |                        | <0,05<br><0,05 |
| Udar krwotoczny                   | 4                       | 1,1 [0,50; 2,2] <sup>&amp;</sup><br>0,98 [0,54; 1,8] <sup>#</sup> |                        | >0,05<br>>0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji. <sup>&</sup> porównanie typu *pair-wise*. <sup>#</sup> meta-analiza sieciowa.

Meta-analiza sieciowa opisana w publikacji Menichelli i wsp. 2021 [13] wskazała na brak istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy między apiksabanem a eteksylanem dabigatranu w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek krwawień bez względu na stopień nasilenia, krwawienia śródczaszkowego oraz wystąpienia udaru krwotocznego. Jednocześnie, stosowanie apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem epizodów poważnych krwawień lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

### 5.2.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ APIKSABANU W PORÓWNIANIU DO RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/ META-ANALIZ SIECIOWYCH

Wyniki porównania efektywności praktycznej apiksabanu i rywaroksabanu stosowanych u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków przedstawiono w przeglądach systematycznych z meta-analizą: Zhang i wsp. 2021 [2], Chan i wsp. 2024 [6], Bortman i wsp. 2022 [7], Archontakis-Barakakis i wsp. 2021 [8], Mamas i wsp. 2021 [9], Buckley i wsp. 2022 [10], Liu i wsp. 2021 [11], Zhu i wsp. 2021 [12], Menichelli i wsp. 2021 [13], Hill i wsp. 2019 [4]. Poniżej oraz w rozdziale 5.2.1 przedstawiono krótką charakterystykę badań włączonych do powyższych opracowań.

Do przeglądu systematycznego z meta-analizą Mamas i wsp. 2021 [9] włączono 13 publikacji dotyczących 10 retrospektywnych badań obserwacyjnych uwzględniających łącznie 592 772 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, w których 311 759 otrzymywało rywaroksaban, a 28 103 - apiksaban. Średni wiek pacjentów wynosił od 68,0 do 78,3 lat (w 1. badaniu uwzględniono pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat), a odsetek mężczyzn wynosił od 47,2% do 63,2%. Średnia wartość wyniku w skali

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc wahała się od 2,4 do 4,6 punktów, podczas gdy w skali HAS-BLED od 1,8 do 3,2 punktów.

W przeglądzie Buckley i wsp. 2022 [10] uwzględniono 67 badań, a 38 włączono do meta-analizy, w tym 2 badania RCT, 2 propektywne badania kohortowe oraz 63 retrospektywne badania kohortowe, w których oceniano efekty kliniczne stosowania apiksabanu w porównaniu do innych NOAC, w tym rywaroksabanu u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków. W ww. badaniach analizowano łącznie 3 911 894 pacjentów, z których 33% stosowało apiksaban. Średnia/ mediana wieku pacjentów wynosiła od 62 do 86 lat, a odsetek kobiet wahał się od 15 do 59%.

W meta-analizie Liu i wsp. 2021 [11] uwzględniono 29 badań obserwacyjnych. Porównanie apiksabanu z rywaroksabanem przeprowadzono w 23 badaniach obejmujących łącznie 470 763 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Średnia wieku pacjentów wynosiła  $72,1 \pm 4,71$  lat, a odsetek mężczyzn -  $57,9 \pm 6,73\%$ . Długość okresu obserwacji wynosiła średnio  $1,05 \pm 0,65$  lat.

Do opracowania Hill i wsp. 2019 [4] włączono 21 badań wtórnych typu NMA (ang. *network meta-analysis*) opartych na danych z randomizowanych badań klinicznych, a także 5 obserwacyjnych badań kohortowych opartych na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*; RWE), w których oceniano efekty kliniczne doustnych leków przeciwkrzepliwych u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. W przypadku badań RWE liczebność pacjentów wahała się od 12 087 do 22 352 chorych stosujących rywaroksaban lub apiksaban, a średnia wieku wynosiła od 68 do 78 lat. Odsetek mężczyzn wynosił od 39 do 62%. Średnia wartość w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc służącej do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków wynosiła od 2,8 do 4,6 punktów, a wyjściowe ryzyko krwawień w skali HAS-BLED wynosiło od 2,0 do 3,1 punktów.

### 5.2.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ APIKSABANU W PORÓWNIANIU DO RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW - PORÓWNIANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/ META-ANALIZ SIECIOWYCH

**Tabela 100. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - porównanie bezpośrednie [2].**

| Punkt końcowy/ populacja                                      |       | Liczba<br>włączonych<br>badań/<br>pacjentów | Grupa kontrolna<br>apiksaban | Grupa badana<br>rywaroksaban | p*    |
|---------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|
|                                                               |       |                                             | HR [95% CI]*                 |                              |       |
| Udar mózgu lub zatorowość<br>obwodowa                         |       | 11/ 286 062                                 | 0,87 [0,78; 0,97]            |                              | <0,05 |
| Udar mózgu                                                    |       | 2/ 32 855                                   | 0,86 [0,66; 1,14]            |                              | >0,05 |
| Zatorowość obwodowa                                           |       | 4/ 222 342                                  | 0,96 [0,67; 1,37]            |                              | >0,05 |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn                                 |       | 7/ 167 587                                  | 0,87 [0,82; 0,92]            |                              | <0,05 |
| Udar mózgu lub zatorowość obwodowa - analiza w subpopulacjach |       |                                             |                              |                              |       |
| Wiek (lata)                                                   | <75   | -                                           | 0,91 [0,80; 1,04]            |                              | >0,05 |
|                                                               | ≥75   |                                             | 0,75 [0,64; 0,90]            |                              | <0,05 |
| Wynik w skali HAS-<br>BLED                                    | ≤2    |                                             | -                            |                              |       |
|                                                               | >2    |                                             | 0,86 [0,76; 0,97]            |                              | <0,05 |
| Wynik w skali<br>CHADS                                        | ≤2    |                                             | -                            |                              | -     |
|                                                               | >2    |                                             | 0,75 [0,64; 0,88]            |                              | <0,05 |
| Indeks chorób<br>współistniejących<br>Charlson                | <2,7  |                                             | 0,80 [0,66; 0,97]            |                              | <0,05 |
|                                                               | ≥2,7  |                                             | 0,79 [0,65; 0,96]            |                              | <0,05 |
| Początkowe<br>zaburzenia<br>czynności nerek                   | <10,6 |                                             | 0,93 [0,78; 1,11]            |                              | >0,05 |
|                                                               | ≥10,6 |                                             | 0,82 [0,70; 0,96]            |                              | <0,05 |
| Początkowe<br>stosowanie leków<br>przeciwplatekcyjnych        | <23,4 |                                             | -                            |                              | -     |
|                                                               | ≥23,4 |                                             | 0,93 [0,75; 1,14]            |                              | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji. CHADS - skala do oceny ryzyka udaru. HAS-BLED - skala do oceny ryzyka krwawienia.

W meta-analizie Zhang i wsp. 2021 [2] wykazano, że zastosowanie apiksabanu wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu lub zatorowości obwodowej (w populacji ogólnej oraz części analizowanych subpopulacji) oraz zgonu z jakichkolwiek przyczyn, w porównaniu do apiksabanu. Apiksaban miał wyższe prawdopodobieństwo bycia lepszą terapią w zakresie redukcji ryzyka udaru lub zatorowości obwodowej niż rywaroksaban [2].

**Tabela 101. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla rywaroksabanu i apiksabanu [2].**

| Interwencja                               | SUCRA* |
|-------------------------------------------|--------|
| <b>Udar mózgu lub zatorowość obwodowa</b> |        |
| <b>Apiksaban</b>                          | 79,0%  |
| <b>Rywaroksaban</b>                       | 60,0%  |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 102. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - wyniki meta-analizy sieciowej [6].**

| Punkt końcowy                 | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                               | HR [95% CI]*              |                                 |       |
| Udar niedokrwienny            | 0,77 [0,59; 1,00]         |                                 | 0,05  |
| Zawał mięśnia sercowego       | 0,87 [0,36; 1,95]         |                                 | >0,05 |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn | 0,92 [0,60; 1,41]         |                                 | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Wyniki meta-analizy sieciowej Chan i wsp. 2024 [6] wskazały na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między apiksabanem a rywaroksabanem w zakresie ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego, a także zgonu z jakichkolwiek przyczyn u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Jednocześnie obserwowano przewagę apiksabanu odnośnie niższego ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego, a raportowana różnica znalazła się na granicy istotności statystycznej.

**Tabela 103. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [7].**

| Punkt końcowy      | Badanie | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|--------------------|---------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                    |         | HR [95% CI]*              |                                 |       |
| Udar niedokrwienny | Douros  | 1,07 [0,93; 1,23]         |                                 | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Przedstawione w publikacji Bortman i wsp. 2023 [7] wyniki meta-analizy przeprowadzonej przez Douros i wsp, 2019 wskazały na brak istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy między apiksabanem a rywaroksabanem w zakresie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego.

**Tabela 104. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie; łącznie dla zastosowanych dawek [8].**

| Punkt końcowy/ populacja          | Liczba<br>włączonych<br>badań | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                                   |                               | HR [95% CI]*              |                                 |       |
| Udar niedokrwienny                |                               |                           |                                 |       |
| Główna analiza                    | 3                             | 0,90 [0,80; 1,02]         |                                 | >0,05 |
| Pacjenci starsi (>65 lat)         | 3                             | 0,70 [0,59; 0,83]         |                                 | <0,05 |
| Udar/ choroba zakrzepowo-zatorowa |                               |                           |                                 |       |
| Główna analiza                    | 4                             | 0,87 [0,73; 1,04]         |                                 | >0,05 |
| Pacjenci starsi (>65 lat)         | 3                             | 0,81 [0,67; 0,97]         |                                 | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Wynik meta-analizy opisanej w publikacji Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [8] wskazał na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między stosowaniem rywaroksabanu a apiksabanem w zakresie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwienności oraz wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie udaru lub/i choroby zakrzepowo-zatorowej w populacji ogólnej. Jednocześnie, stosowanie rywaroksabanu wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia ww. zdarzeń w subpopulacji pacjentów w wieku  $> 65$  lat.

**Tabela 105. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie; z uwzględnieniem wyższej zarejestrowanej dawki apiksabanu [8].**

| Punkt końcowy/ populacja          | Liczba włączonych badań | Grupa badana apiksaban | Grupa kontrolna rywaroksaban | p*    |
|-----------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|-------|
|                                   |                         | HR [95% CI]*           |                              |       |
| Udar/ choroba zakrzepowo-zatorowa |                         |                        |                              |       |
| Główna analiza                    | 3                       | 0,84 [0,67; 1,06]      |                              | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Wynik meta-analizy opisanej w publikacji Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [8] wskazał na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między stosowaniem apiksabanu a rywaroksabanem w zakresie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie udaru lub/i choroby zakrzepowo-zatorowej w populacji ogólnej.

**Tabela 106. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - wyniki meta-analizy [9].**

| Punkt końcowy                | Liczba włączonych badań | Grupa badana apiksaban | Grupa kontrolna rywaroksaban | p*     |
|------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|--------|
|                              |                         | HR [95% CI]*           |                              |        |
| Udar lub zatorowość obwodowa | 7                       | 0,88 [0,81; 0,95]^     |                              | <0,001 |
| Udar lub zatorowość obwodowa | 9                       | 0,90 [0,81; 1,01]^     |                              | 0,08   |
| Udar niedokrwienny           | 5                       | 0,96 [0,84; 1,10]^     |                              | 0,60   |

\*wartości przedstawione w referencji. ^ adjustowana meta-regresja; ^^ nieadjustowana meta-analiza; & meta-analiza typu *pair-wise*.

Wynik meta-analizy Mamas i wsp. 2022 [9] przeprowadzonej z adjustacją wskazał, że stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia udaru lub/i zatorowości obwodowej, podczas gdy wynik nieadjustowanego porównania wskazał na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między preparatami w zakresie ryzyka wystąpienia udaru/ zatorowości obwodowej, a także ryzyka udaru niedokrwienności.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 107. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [10].**

| Punkt końcowy                 | Liczba<br>włączonych<br>badań | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*          |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------|
|                               |                               | RR [95% CI]*              |                                 |             |
| Udar lub zatorowość obwodowa  | 12                            | 0,90 [0,78; 1,03]         |                                 | 0,11        |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn | 11                            | 0,83 [0,71; 0,96]         |                                 | <b>0,02</b> |
| Udar niedokrwienny            | 19                            | 0,75 [0,58; 0,98]         |                                 | <b>0,04</b> |

\*wartości przedstawione w referencji.

W meta-analizie Buckley i wsp. 2022 [10] raportowano brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między stosowaniem rywaroksabanu a terapią apiksabanem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej. Jednocześnie wykazano, że w porównaniu do rywaroksabanu, leczenie apiksabanem wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem zgonu z jakichkolwiek przyczyn oraz wystąpienia udaru niedokrwiennego.

**Tabela 108. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [11].**

| Punkt końcowy/ populacja      | Liczba włączonych badań/ pacjentów       | Grupa badana apiksaban | Grupa kontrolna rywaroksaban | p*    |
|-------------------------------|------------------------------------------|------------------------|------------------------------|-------|
|                               |                                          | OR [95% CI]*           |                              |       |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn |                                          |                        |                              |       |
| Ogólna analiza                | 5; 26224 apiksaban vs 22531 rywaroksaban | 0,80 [0,75; 0,85]      |                              | <0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat    | 4                                        | 0,67 [0,61; 0,73]      |                              | <0,05 |
| Pacjenci w wieku >75 lat      | 1                                        | 1,03 [0,93; 1,14]      |                              | >0,05 |
| Okres obserwacji – 1 rok      | 2                                        | 0,75 [0,67; 0,83]      |                              | <0,05 |
| Okres obserwacji ≥2 lata      | 3                                        | 0,83 [0,76; 0,90]      |                              | <0,05 |
| Udar niedokrwienny            |                                          |                        |                              |       |
| Ogólna analiza                | 7; 49615 vs 66293                        | 0,71 [0,65; 0,78]      |                              | <0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat    | 5                                        | 0,54 [0,40; 0,60]      |                              | <0,05 |
| Pacjenci w wieku >75 lat      | 2                                        | 0,97 [0,86; 1,11]      |                              | >0,05 |
| Okres obserwacji – 1 rok      | 3                                        | 0,31 [0,27; 0,37]      |                              | <0,05 |
| Okres obserwacji ≥2 lata      | 3                                        | 1,36 [1,17; 1,57]      |                              | <0,05 |
| Udar/ zatorowość obwodowa     |                                          |                        |                              |       |
| Ogólna analiza                | 10; 72755 vs 89515                       | 0,89 [0,82; 0,96]      |                              | <0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat    | 6                                        | 0,90 [0,81; 0,99]      |                              | <0,05 |
| Pacjenci w wieku >75 lat      | 4                                        | 0,88 [0,78; 0,98]      |                              | <0,05 |
| Okres obserwacji – 1 rok      | 5                                        | 0,95 [0,83; 1,09]      |                              | >0,05 |
| Okres obserwacji ≥2 lata      | 2                                        | 1,36 [1,18; 1,58]      |                              | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Wyniki meta-analizy opisanej w publikacji Liu i wsp. 2021 [11] wskazały na istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższe ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego oraz udaru lub/i zatorowości obwodowej w przypadku stosowania rywaroksabanu przez okres  $\geq 2$  lat w porównaniu do apiksabanu. Z kolei, w

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



ogólnej analizie obejmującej wszystkich analizowanych pacjentów wykazano, że istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższe ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny, ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego lub udaru/ zatorowości obwodowej obserwuje się w wyniku stosowania apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu.

W subpopulacji pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat, ryzyko wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn lub udaru niedokrwiennego w czasie stosowania rywaroksabanu lub apiksabanu jest porównywalne ( $p > 0,05$ ) [11].

**Tabela 109. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [12].**

| Punkt końcowy                | Liczba<br>włączonych<br>badań | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*   |
|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------|------|
|                              |                               | HR [95% CI]*              |                                 |      |
| Udar lub zatorowość obwodowa | 5                             | 0,83 [0,67; 1,04]         |                                 | 0,11 |
| Udar niedokrwienny           | -                             | 0,95 [0,83; 1,08]         |                                 | 0,40 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Porównanie apiksabanu z rywaroksabanem przeprowadzone w ramach meta-analzy Zhu i wsp. 2021 [12] wskazało na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między preparatami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej, jak i wystąpienia udaru niedokrwiennego.

**Tabela 110. Skuteczność praktyczna rywaroksabanu w porównaniu do apiksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie oraz meta-analiza sieciowa [13].**

| Punkt końcowy                                  | Liczba<br>włączonych<br>badań | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban                                      | Grupa badana<br>apiksaban | p*                       |
|------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                                                |                               | HR [95% CrI]*                                                        |                           |                          |
| Zatorowość obwodowa                            | 3                             | 1,20 [0,17; 8,30] <sup>&amp;</sup><br>1,20 [0,37; 4,30] <sup>#</sup> |                           | >0,05                    |
| Udar niedokrwienny                             | 5                             | 1,30 [0,93; 1,70] <sup>&amp;</sup><br>1,30 [1,00; 1,60] <sup>#</sup> |                           | >0,05<br><b>&lt;0,05</b> |
| Udar niedokrwienny oraz<br>zatorowość obwodowa | 4                             | 1,30 [0,90; 1,80] <sup>&amp;</sup><br>1,40 [1,00; 1,80] <sup>#</sup> |                           | >0,05<br><b>&lt;0,05</b> |
| Ostry zawał mięśnia sercowego                  | 1                             | 0,95 [0,50; 1,80] <sup>&amp;</sup>                                   |                           | >0,05                    |
| Zgon z jakichkolwiek przyczyn                  | 1                             | 1,20 [0,74; 2,00] <sup>&amp;</sup>                                   |                           | >0,05                    |

\*wartości przedstawione w referencji. <sup>&</sup> porównanie typu *pair-wise*. <sup>#</sup> meta-analiza sieciowa.

Wyniki meta-analzy sieciowej Menichelli i wsp. 2021 [13] wykazały brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między apiksabanem a rywaroksabanem w zakresie ryzyka wystąpienia zatorowości obwodowej, ostrego zawału mięśnia sercowego oraz zgonu z jakichkolwiek przyczyn. W przypadku analizy ryzyka udaru niedokrwiennego oraz udaru niedokrwiennego lub/i zatorowości obwodowej,

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



porównania w ramach meta-analizy sieciowej wskazały na istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) przewagę apiksabanu, podczas gdy przeprowadzone porównania bezpośrednie (ang. *pair-wise comparison*) wykazały brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między preparatami.

**Tabela 111. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - wyniki zidentyfikowanych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej [4].**

| Punkt końcowy/ badanie       |                   | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|------------------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                              |                   | HR [95% CI]*              |                                 |       |
| Udar lub zatorowość obwodowa |                   |                           |                                 |       |
| RWE                          | Noseworthy 2016#  | 1,05 [0,64; 1,72]         |                                 | >0,05 |
|                              | Noseworthy 2016## | 1,11 [0,68; 1,81]         |                                 | >0,05 |
|                              | Deitelzweig 2017^ | 0,72 [0,55; 0,95]         |                                 | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji. RWE - ang. *real-world evidence* - badania w rzeczywistej praktyce klinicznej. Badania RWE: Noseworthy 2016: dawki standardowe oraz zredukowane; #główna analiza (apiksaban 2,5 mg lub 5 mg); ##analiza wrażliwości (apiksaban 5 mg [dawka standardowa]); Deitelzweig 2017: rywaroksaban 10, 15 lub 20 mg, apiksaban 2,5 lub 5 mg.

^określone subpopulacje: Deitelzweig 2017 ( $\geq 65$  lat).

W zidentyfikowanym badaniu obserwacyjnym obejmującym pacjentów w wieku powyżej 65. roku życia raportowano istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższe ryzyko wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej w czasie stosowania apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu. Jednocześnie w analizie uwzględniającej tylko standardową dawkę apiksabanu (5 mg) w innym badaniu przeprowadzonym w rzeczywistej praktyce klinicznej obserwowano trend na korzyść rywaroksabanu choć różnica nie była statystycznie istotna (HR=1,11; 95% CI: 0,68; 1,81) [4].

**Tabela 112. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - wyniki zidentyfikowanych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej [4].**

| Punkt końcowy/ badanie |                  | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                        |                  | HR [95% CI]*              |                                 |       |
| Udar niedokrwienny     |                  |                           |                                 |       |
| RWE                    | Noseworthy 2016  | 1,27 [0,73; 2,23]         |                                 | >0,05 |
|                        | Deitelzweig 2017 | 0,67 [0,49; 0,92]         |                                 | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji. RWE - ang. *real-world evidence* - badania w rzeczywistej praktyce klinicznej.

W obrębie badań obserwacyjnych raportowano rozbieżne wyniki w zakresie redukcji ryzyka udaru niedokrwiennego; w jednym z badań wykazano istotną statystycznie przewagę apiksabanu względem rywaroksabanu (HR=0,67; 95% CI: 0,49; 0,92) w populacji pacjentów w wieku  $>65$  lat, a w drugim badaniu obserwowano liczbową przewagę rywaroksabanu, choć różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (HR=1,27; 95% CI: 0,73; 2,23) [4].

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



## 5.2.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA APIKSABANU W PORÓWNIANIU DO RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/ META-ANALIZ SIECIOWYCH

Tabela 113. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - porównanie bezpośrednie [2].

| Punkt końcowy/ populacja                         |       | Liczba włączonych badań/ pacjentów | Grupa kontrolna apiksaban | Grupa badana rywaroksaban | p*    |
|--------------------------------------------------|-------|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
|                                                  |       |                                    | HR [95% CI]*              |                           |       |
| Poważne krwawienia                               |       | 19/ 454 951                        | 0,62 [0,57; 0,67]         |                           | <0,05 |
| Poważny krwotok śródczaszkowy                    |       | 10/ 322 627                        | 0,81 [0,70; 0,93]         |                           | <0,05 |
| Poważne krwawienie z przewodu pokarmowego        |       | 9/ 309 497                         | 0,56 [0,49; 0,64]         |                           | <0,05 |
| Poważne krwawienia                               |       |                                    |                           |                           |       |
| Wiek (lata)                                      | <75   | -                                  | 0,63 [0,56; 0,71]         |                           | <0,05 |
|                                                  | ≥75   |                                    | 0,59 [0,52; 0,66]         |                           | <0,05 |
| Wynik w skali HAS-BLED                           | ≤2    |                                    | 0,57 [0,41; 0,79]         |                           | <0,05 |
|                                                  | >2    |                                    | 0,62 [0,56; 0,68]         |                           | <0,05 |
| Wynik w skali CHADS                              | ≤2    |                                    | -                         |                           | -     |
|                                                  | >2    |                                    | 0,63 [0,54; 0,73]         |                           | <0,05 |
| Indeks chorób współistniejących Charlson         | <2,7  |                                    | 0,61 [0,54; 0,68]         |                           | <0,05 |
|                                                  | ≥2,7  |                                    | 0,58 [0,47; 0,71]         |                           | <0,05 |
| Początkowe zaburzenia czynności nerek            | <10,6 |                                    | 0,64 [0,55; 0,73]         |                           | <0,05 |
|                                                  | ≥10,6 |                                    | 0,63 [0,55; 0,71]         |                           | <0,05 |
| Początkowe stosowanie leków przeciwplatekcyjnych | <23,4 |                                    | 0,59 [0,51; 0,68]         |                           | <0,05 |
|                                                  | ≥23,4 |                                    | 0,67 [0,57; 0,79]         |                           | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji. CHADS - skala do oceny ryzyka udaru. HAS-BLED - skala do oceny ryzyka krwawienia.

W meta-analizie Zhang i wsp. 2021 [2] wykazano, że zastosowanie apiksabanu wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia poważnych krwawień (w tym krwotoku śródczaszkowego i krwawienia z przewodu pokarmowego) w populacji ogólnej i analizowanych subpopulacjach, w porównaniu do rywaroksabanu.

Tabela 114. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla rywaroksabanu i apiksabanu [2].

| Interwencja        | SUCRA* |
|--------------------|--------|
| Poważne krwawienia |        |
| Apiksaban          | 99,4%  |
| Rywaroksaban       | 0,0%   |

\*stratyfikowana względem rodzaju badania i głównego punktu końcowego.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Apiksaban miał wyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią w zakresie redukcji ryzyka poważnych krwawień niż rywaroksaban [2].

**Tabela 115. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - wyniki meta-analizy sieciowej [6].**

| Punkt końcowy         | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                       | HR [95% CI]*              |                                 |       |
| Poważne krwawienia    | 0,67 [0,51; 0,88]         |                                 | <0,05 |
| Krwotok śródczaszkowy | 0,89 [0,61; 1,29]         |                                 | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania apiksabanu i rywaroksabanu przeprowadzone w meta-analizie sieciowej Chan i wsp. 2023 wskazało na brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwotoku śródczaszkowego. Jednocześnie raportowano istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższe ryzyko wystąpienia poważnych krwawień w czasie przyjmowania apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu.

**Tabela 116. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [7].**

| Punkt końcowy                     | Badanie     | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|-----------------------------------|-------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                                   |             | HR [95% CI]*              |                                 |       |
| Krwotok śródczaszkowy             | Douros      | 0,80 [0,59; 1,08]         |                                 | >0,05 |
| Udar krwotoczny                   | Douros      | 0,63 [0,23; 1,71]         |                                 | >0,05 |
| Poważne krwawienia                | Deitelzweig | 0,55 [0,46; 0,66]         |                                 | <0,05 |
|                                   | Douros      | 0,56 [0,48; 0,65]         |                                 |       |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego | Douros      | 0,56 [0,36; 0,86]         |                                 | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Przedstawione w publikacji Bortman i wsp. 2023 [7] wyniki meta-analizy przeprowadzonej przez Douros i wsp. 2019 oraz Deitelzweig i wsp. 2018 wskazały na brak istotnej statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicy między apiksabanem a rywaroksabanem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwotoku śródczaszkowego oraz udaru krwotocznego. Z kolei, ryzyko wystąpienia poważnych krwawień oraz krwawień z przewodu pokarmowego było istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższe w czasie stosowania apiksabanu w porównaniu do terapii rywaroksabanem.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 117. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków; łącznie dla zastosowanych dawek [8].**

| Punkt końcowy         | Liczba<br>włączonych<br>badań | Grupa kontrolna<br>apiksaban | Grupa badana<br>rywaroksaban | p*    |
|-----------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|
|                       |                               | HR [95% CI]*                 |                              |       |
| Krwotok śródczaszkowy | 6                             | 0,89 [0,69; 1,17]            |                              | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

Porównanie bezpieczeństwa terapii apiksabanem z rywaroksabanem przeprowadzone w ramach meta-analizy Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [8] wskazało na porównywalne ( $p > 0,05$ ) ryzyko wystąpienia krwotoku śródczaszkowego w obu grupach.

**Tabela 118. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - wyniki meta-analizy [9].**

| Punkt końcowy                        | Liczba<br>włączonych<br>badań | Grupa badana<br>apiksaban          | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*       |
|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------|
|                                      |                               | HR [95% CI]*                       |                                 |          |
| Poważne krwawienia                   | 10                            | 0,62 [0,56; 0,69] <sup>&amp;</sup> |                                 | <0,00001 |
| Udar krwotoczny                      | 8                             | 0,78 [0,69; 0,88] <sup>&amp;</sup> |                                 | <0,0001  |
| Krwawienie z przewodu<br>pokarmowego | 7                             | 0,57 [0,50; 0,64] <sup>&amp;</sup> |                                 | <0,00001 |

\*wartości przedstawione w referencji. ^ adjustowana meta-regresja; ^^ nieadjustowana meta-analiza; & meta-analiza typu *pair-wise*.

Wyniki meta-analizy Mamas i wsp. 2022 [9] wykazały, że stosowanie apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia poważnych krwawień, udaru krwotocznego lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

**Tabela 119. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [10].**

| Punkt końcowy         | Liczba włączonych badań | Grupa badana apiksaban | Grupa kontrolna rywaroksaban | p*       |
|-----------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|----------|
|                       |                         | RR [95% CI]*           |                              |          |
| Poważne krwawienia    | 14                      | 0,61 [0,53; 0,70]      |                              | <0,00001 |
| Udar krwotoczny       | 19                      | 0,75 [0,58; 0,98]      |                              | 0,04     |
| Krwotok śródczaszkowy | 16                      | 0,71 [0,61; 0,84]      |                              | <0,0001  |

\*wartości przedstawione w referencji.

Również w meta-analizie Buckley i wsp. 2022 [10] raportowano istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ) różnice na korzyść apiksabanu względem rywaroksabanu w zakresie ryzyka wystąpienia poważnych krwawień, udaru krwotocznego lub krwotoku śródczaszkowego.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 120. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [11].**

| Punkt końcowy/ populacja          | Liczba włączonych badań/ pacjentów | Grupa badana apiksaban | Grupa kontrolna rywaroksaban | p*    |
|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------|-------|
|                                   |                                    | OR [95% CI]*           |                              |       |
| Poważne krwawienia                |                                    |                        |                              |       |
| Ogólna analiza                    | 16; 79989 vs 108763                | 0,56 [0,53; 0,60]      |                              | <0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat        | 11                                 | 0,56 [0,52; 0,60]      |                              | <0,05 |
| Pacjenci w wieku >75 lat          | 5                                  | 0,58 [0,52; 0,65]      |                              | <0,05 |
| Okres obserwacji – 1 rok          | 10                                 | 0,62 [0,58; 0,68]      |                              | <0,05 |
| Okres obserwacji ≥2 lata          | 3                                  | 0,65 [0,56; 0,77]      |                              | <0,05 |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego |                                    |                        |                              |       |
| Ogólna analiza                    | 7; 51080 vs 94374                  | 0,60 [0,53; 0,68]      |                              | <0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat        | 5                                  | 0,65 [0,57; 0,74]      |                              | <0,05 |
| Pacjenci w wieku >75 lat          | 2                                  | 0,35 [0,25; 0,49]      |                              | <0,05 |
| Okres obserwacji – 1 rok          | 5                                  | 0,73 [0,63; 0,84]      |                              | <0,05 |
| Okres obserwacji – 1,5 roku       | 1                                  | 0,35 [0,25; 0,50]      |                              | <0,05 |
| Krwawienie śródczaszkowe          |                                    |                        |                              |       |
| Ogólna analiza                    | 7; 48644 vs 71037                  | 0,72 [0,59; 0,86]      |                              | <0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat        | 5                                  | 0,73 [0,57; 0,93]      |                              | <0,05 |
| Pacjenci w wieku >75 lat          | 2                                  | 0,70 [0,52; 0,93]      |                              | <0,05 |
| Okres obserwacji – 1 rok          | 5                                  | 0,70 [0,54; 0,91]      |                              | <0,05 |
| Okres obserwacji ≥2 lata          | 1                                  | 0,89 [0,48; 1,64]      |                              | >0,05 |
| Mniejsze krwawienia               |                                    |                        |                              |       |
| Ogólna analiza                    | 7; 31971 vs 47077                  | 0,68 [0,63; 0,73]      |                              | <0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat        | 6                                  | 0,68 [0,64; 0,73]      |                              | <0,05 |
| Pacjenci w wieku >75 lat          | 1                                  | 0,28 [0,06; 1,36]      |                              | >0,05 |
| Okres obserwacji – 1 rok          | 6                                  | 0,68 [0,63; 0,73]      |                              | <0,05 |
| Okres obserwacji ≥2 lata          | 1                                  | 1,35 [0,51; 3,60]      |                              | >0,05 |
| Udar krwotoczny                   |                                    |                        |                              |       |
| Ogólna analiza                    | 4; 21821 vs 18182                  | 0,86 [0,63; 1,17]      |                              | >0,05 |
| Pacjenci w wieku 65-74 lat        | 3                                  | 0,88 [0,60; 1,28]      |                              | >0,05 |
| Pacjenci w wieku >75 lat          | 1                                  | 0,82 [0,48; 1,41]      |                              | >0,05 |
| Okres obserwacji – 1 rok          | 2                                  | 0,88 [0,59; 1,32]      |                              | >0,05 |
| Okres obserwacji ≥2 lata          | 2                                  | 0,82 [0,51; 1,33]      |                              | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji.

W ramach meta-analizy Liu i wsp. 2021 [11] wykazano brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między apiksabanem a rywaroksabanem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego w ogólnej populacji pacjentów i analizowanych subpopulacjach, jak i ryzyka wystąpienia krwawienia śródczaszkowego w przypadku stosowania porównywanych preparatów przez okres  $\geq 2$  lat, a także ryzyka wystąpienia epizodów mniejszych krwawień w subpopulacji pacjentów starszych tj. powyżej 75. roku życia oraz wśród chorych poddanych leczeniu przez okres  $\geq 2$  lat. Jednocześnie, stosowanie rywaroksabanu w porównaniu do apiksabanu w ogólnej populacji pacjentów wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia: poważnych krwawień (również we wszystkich

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



subpopulacjach), krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia śródczaszkowe, jak i mniejszych krwawień.

**Tabela 121. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [12].**

| Punkt końcowy                        | Liczba<br>włączonych<br>badań | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*       |
|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------|
|                                      |                               | HR [95% CI]*              |                                 |          |
| Poważne krwawienia                   | 9                             | 0,63 [0,54; 0,73]         |                                 | <0,00001 |
| Krwawienie śródczaszkowe             | -                             | 0,86 [0,74; 0,98]         |                                 | 0,03     |
| Krwawienie z przewodu<br>pokarmowego | -                             | 0,58 [0,44; 0,77]         |                                 | 0,0002   |

\*wartości przedstawione w referencji.

Wyniki meta-analizy Zhu i wsp. 2021 [12] wykazały, że stosowanie apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia poważnych krwawień, krwawienia śródczaszkowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

**Tabela 122. Profil bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu do apiksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie oraz meta-analiza sieciowa [13].**

| Punkt końcowy                        | Liczba<br>włączonych<br>badań | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban                                      | Grupa badana<br>apiksaban | p*             |
|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|
|                                      |                               | HR [95% CrI]*                                                        |                           |                |
| Jakiegokolwiek krwawienie            | 4                             | 1,40 [0,82; 2,50] <sup>&amp;</sup><br>1,30 [0,71; 2,20] <sup>#</sup> |                           | >0,05          |
| Poważne krwawienia                   | 12                            | 1,80 [1,60; 2,10] <sup>&amp;</sup><br>1,80 [1,60; 2,10] <sup>#</sup> |                           | <0,05          |
| Krwawienie śródczaszkowe             | 7                             | 1,30 [0,89; 1,90] <sup>&amp;</sup><br>1,30 [0,95; 1,90] <sup>#</sup> |                           | >0,05          |
| Krwawienie z przewodu<br>pokarmowego | 7                             | 2,10 [1,60; 2,70] <sup>&amp;</sup><br>2,00 [1,60; 2,50] <sup>#</sup> |                           | <0,05          |
| Udar krwotoczny                      | 4                             | 1,70 [0,94; 3,10] <sup>&amp;</sup><br>1,80 [1,10; 3,00] <sup>#</sup> |                           | >0,05<br><0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji. <sup>&</sup> porównanie typu *pair-wise*. <sup>#</sup> meta-analiza sieciowa.

W meta-analizie sieciowej Menichelli i wsp. 2021 [13] wykazano brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic między stosowaniem apiksabanu a rywaroksabanu w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek krwawień lub wystąpienia krwawienia śródczaszkowego. Brak istotnej różnicy między bezpośrednio porównywanymi grupami (*pair-wise comparison*) raportowano także dla ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego. Jednocześnie, stosowanie rywaroksabanu względem apiksabanu wiązało się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych krwawień oraz krwawienia z przewodu pokarmowego.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 123. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - wyniki zidentyfikowanych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej [4].**

| Punkt końcowy/ badanie |                     | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                        |                     | HR [95% CI]*              |                                 |       |
| Poważne krwawienia     |                     |                           |                                 |       |
| RWE                    | Lip 2016#           | 0,55 [0,41; 0,74]         |                                 | <0,05 |
|                        | Lip 2016##          | 0,56 [0,41; 0,78]         |                                 | <0,05 |
|                        | Noseworthy 2016#    | 0,39 [0,28; 0,51]         |                                 | <0,05 |
|                        | Noseworthy 2016##   | 0,41 [0,29; 0,56]         |                                 | <0,05 |
|                        | Deitelzweig 2017    | 0,49 [0,41; 0,59]         |                                 | <0,05 |
|                        | Lamberts 2017       | 0,67 [0,56; 0,79]         |                                 | <0,05 |
|                        | Adeboyeje 2016/2017 | 0,52 [0,40; 0,68]         |                                 | <0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji. RWE - ang. *real-world evidence* - badania w rzeczywistej praktyce klinicznej. #główna analiza (apiksaban 2,5 mg lub 5 mg); ##analiza wrażliwości (apiksaban 5 mg [dawka standardowa]). Badania RWE: Noseworthy 2016: dawki standardowe oraz zredukowane; #główna analiza (apiksaban 2,5 mg lub 5 mg); ##analiza wrażliwości (apiksaban 5 mg [dawka standardowa]); Deitelzweig 2017: rywaroksaban 10, 15 lub 20 mg, apiksaban 2,5 lub 5 mg; Adeboyeje - brak danych odnośnie dawkowania. ^ Deitelzweig 2017 ( $\geq 65$  lat).

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych raportowano istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższe ryzyko wystąpienia poważnych krwawień w czasie stosowania apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu [4].

**Tabela 124. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - wyniki zidentyfikowanych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej [4].**

| Punkt końcowy/ badanie |                     | Grupa badana<br>apiksaban | Grupa kontrolna<br>rywaroksaban | p*    |
|------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------------|-------|
|                        |                     | HR [95% CI]*              |                                 |       |
| Udar krwotoczny        |                     |                           |                                 |       |
| RWE                    | Noseworthy 2016#    | 0,66 [0,16; 2,78]         |                                 | >0,05 |
|                        | Deitelzweig 2017    | 0,87 [0,50; 1,53]         |                                 | >0,05 |
|                        | Adeboyeje 2016/2017 | 1,09 [0,89; 1,33]         |                                 | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencji. RWE - ang. *real-world evidence* - badania w rzeczywistej praktyce klinicznej. #główna analiza (apiksaban 2,5 mg lub 5 mg).

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych nie raportowano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy stosowaniem apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego [4].

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



### 5.2.3. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ APIKSABANU W PORÓWNIANIU DO ETEKSYLANU DABIGATRANU I RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW - PORÓWNANIE NA PODSTAWIE ZIDENTYFIKOWANYCH META-ANALIZ/ META-ANALIZ SIECIOWYCH

#### *Apiksaban vs eteksylan dabigatranu*

**Tabela 125. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.**

| Punkt końcowy                         | Badanie/<br>referencja        | Grupa badana<br>apiksaban                                   | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*              |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|
|                                       |                               | HR (jeśli nie zaznaczono inaczej)/ OR/RR [95%<br>CI]*       |                                          |                 |
| Udar mózgu lub<br>zatorowość obwodowa | Zhang [2]                     | 0,88 [0,72; 1,07]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Buckley [10]                  | RR=0,84 [0,74; 0,95]                                        |                                          | <b>0,006</b>    |
|                                       | Liu [11]                      | OR=0,91 [0,83; 0,99]                                        |                                          | <b>&lt;0,05</b> |
|                                       | Zhu [12]                      | 0,84 [0,56; 1,28]                                           |                                          | 0,43            |
|                                       | Menichelli [13]               | Dabigatran vs apiksaban<br>1,5 [1,0; 2,2] <sup>&amp;</sup>  |                                          | ≥0,05           |
| Udar mózgu                            | Zhang [2]                     | 0,93 [0,62; 1,41]                                           |                                          | >0,05           |
| Udar niedokrwienny                    | Chan [6]                      | 0,80 [0,62; 1,04]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Bortman [7]                   | 0,94 [0,82; 1,09]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Archontakis-<br>Barakakis [8] | 0,82 [0,68; 0,99]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Buckley [10]                  | RR=0,83 [0,70; 0,97]                                        |                                          | <b>0,02</b>     |
|                                       | Liu [11]                      | OR = 0,91 [0,83; 0,99]                                      |                                          | <b>&lt;0,05</b> |
|                                       | Zhu [12]                      | 0,95 [0,82; 1,09]                                           |                                          | 0,47            |
|                                       | Menichelli [13]               | Dabigatran vs apiksaban<br>1,6 [1,1; 2,2] <sup>&amp;</sup>  |                                          | >0,05           |
| Zatorowość obwodowa                   | Zhang [2]                     | 1,08 [0,94; 1,25]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Menichelli [13]               | Dabigatran vs apiksaban<br>1,6 [0,20; 12] <sup>&amp;</sup>  |                                          | >0,05           |
| Zgon z jakichkolwiek<br>przyczyn      | Zhang [2]                     | 0,96 [0,86; 1,06]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Chan [6]                      | 1,08 [0,71; 1,64]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Bortman [7]                   | 1,00 [0,85; 1,19]                                           |                                          | >0,05           |
|                                       | Buckley [10]                  | RR=1,00 [0,82; 1,22]                                        |                                          | >0,05           |
|                                       | Liu [11]                      | OR = 1,07 [1,01; 1,14]                                      |                                          | <b>&lt;0,05</b> |
|                                       | Zhu [12]                      | 0,92 [0,82; 1,03]                                           |                                          | 0,14            |
|                                       | Menichelli [13]               | Dabigatran vs apiksaban<br>1,0 [0,46; 2,4] <sup>&amp;</sup> |                                          | >0,05           |
|                                       | Menichelli [13]               | Dabigatran vs apiksaban<br>1,3 [0,37; 4,6] <sup>&amp;</sup> |                                          | >0,05           |
| Udar/ choroba<br>zakrzepowo-zatorowa  | Archontakis-<br>Barakakis [8] | 0,89 [0,79; 1,00]                                           |                                          | =0,05           |

\*wartości przedstawione w referencjach. &; meta-analiza/ porównanie typu *pair-wise*.

W subanalizach pacjentów wyodrębnionych z uwagi na podeszły wiek nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy apiksabanem i eteksylanem dabigatranu w zakresie ryzyka wystąpienia udaru mózgu/ zatorowości obwodowej [2], udaru niedokrwienności, udaru/choroby zakrzepowo-zatorowej [8]. W jednym z opracowań [11] wykazano, że apiksaban:

- zwiększał istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z eteksylanem dabigatranu, w subpopulacji pacjentów w wieku  $>75$  lat, przy równoczesnym braku istotnych statystycznie różnic w subpopulacji w wieku 65-74 lat;
- zmniejszał istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienności a także udaru/zatorowości obwodowej, w subpopulacji pacjentów w wieku  $>75$  lat, przy równoczesnym braku istotnych statystycznie różnic w subpopulacji w wieku 65-74 lat [11].

**Tabela 126. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.**

| Punkt końcowy                     | Badanie/<br>referencja    | Grupa badana<br>apiksaban                       | Grupa kontrolna<br>eteksylan dabigatranu | p*    |
|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|-------|
|                                   |                           | HR (jeśli nie zaznaczono inaczej)/ OR [95% CI]* |                                          |       |
| Poważne krwawienia                | Zhang [2]                 | 0,82 [0,74; 0,90]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Chan [6]                  | 0,91 [0,71; 1,17]                               |                                          | >0,05 |
|                                   | Bortman [7]               | 0,73 [0,61; 0,87]<br>0,71 [0,64; 0,78]          |                                          | <0,05 |
|                                   | Buckley [10]              | RR=0,79 [0,70; 0,88]                            |                                          | <0,05 |
|                                   | Liu [11]                  | OR = 0,70 [0,65; 0,74]                          |                                          | <0,05 |
|                                   | Zhu [12]                  | 0,78 [0,67; 0,90]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Menichelli [13]^          | 1,4 [1,2; 1,6]                                  |                                          | <0,05 |
| Krwotok śródczaszkowy             | Zhang [2]                 | 1,16 [0,99; 1,36]                               |                                          | >0,05 |
|                                   | Chan [6]                  | 1,53 [1,05; 2,22]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Bortman [7]               | 1,27 [0,98; 1,63]                               |                                          | >0,05 |
|                                   | Archontakis-Barakakis [8] | 1,41 [1,10; 1,80]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Buckley [10]              | RR=0,98 [0,83; 1,16]                            |                                          | >0,05 |
|                                   | Liu [11]                  | OR = 0,86 [0,70; 1,05]                          |                                          | >0,05 |
|                                   | Zhu [12]                  | 1,31 [1,09; 1,57]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Menichelli [13]^          | 1,0 [0,73; 1,4]                                 |                                          | >0,05 |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego | Zhang [2]                 | 0,73 [0,65; 0,82]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Bortman [7]               | 0,59 [0,46; 0,75]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Liu [11]                  | OR = 0,61 [0,54; 0,69]                          |                                          | <0,05 |
|                                   | Zhu [12]                  | 0,60 [0,48; 0,75]                               |                                          | <0,05 |
|                                   | Menichelli [13]^          | 1,6 [1,3; 2,1]                                  |                                          | <0,05 |
| Mniejsze krwawienia               | Liu [11]                  | OR = 0,84 [0,78; 0,91]                          |                                          | <0,05 |
| Udar krwotoczny                   | Bortman [7]               | 0,82 [0,39; 1,72]                               |                                          | >0,05 |
|                                   | Liu [11]                  | OR = 0,83 [0,63; 1,10]                          |                                          | >0,05 |
|                                   | Menichelli [13]^          | 0,98 [0,54; 1,8]                                |                                          | >0,05 |
| Jakiegokolwiek krwawienie         | Menichelli [13]^          | 1,2 [0,65; 2,0]^                                |                                          | >0,05 |

\*wartości przedstawione w referencjach. ^wynik meta-analizy sieciowej.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



W subanalizach pacjentów wyodrębnionych z uwagi na podeszły wiek, wykazano porównywalne ryzyko wystąpienia poważnych krwawień w wyniku stosowania apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu w referencji [2], podczas gdy w referencji wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia poważnych krwawień oraz krwawień z przewodu pokarmowego w subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku, w wyniku zastosowania apiksabanu w porównaniu z eteksylanem dabigatranu [11].

### Rywaroksaban vs apiksaban

**Tabela 127. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.**

| Punkt końcowy                         | Badanie/<br>referencja        | Grupa badana                                        | Grupa kontrolna | p*     |
|---------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------|--------|
|                                       |                               | HR (jeśli nie zaznaczono inaczej)/ OR [95% CI]*     |                 |        |
| Udar mózgu lub<br>zatorowość obwodowa | Zhang [2]                     | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,87 [0,78; 0,97]      |                 | <0,05  |
|                                       | Mamas [9]                     | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,88 [0,81; 0,95]^     |                 | <0,001 |
|                                       |                               | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,90 [0,81; 1,01]^     |                 | 0,08   |
|                                       | Buckley [10]                  | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,90 [0,78; 1,03]      |                 | 0,11   |
|                                       | Liu [11]                      | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,89 [0,82; 0,96] |                 | <0,05  |
|                                       | Zhu [12]                      | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,83 [0,67; 1,04]      |                 | 0,11   |
|                                       | Menichelli [13]               | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,40 [1,00; 1,80]^     |                 | <0,05  |
| Udar mózgu                            | Zhang [2]                     | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,86 [0,66; 1,14]      |                 | >0,05  |
| Udar niedokrwienny                    | Chan [6]                      | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,30 [1,00; 1,68]      |                 | 0,05   |
|                                       | Bortman [7]                   | apiksaban vs rywaroksaban<br>1,07 [0,93; 1,23]      |                 | >0,05  |
|                                       | Archontakis-<br>Barakakis [8] | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,90 [0,80; 1,02]      |                 | >0,05  |
|                                       | Mamas [9]                     | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,96 [0,84; 1,10]^     |                 | 0,60   |
|                                       | Buckley [10]                  | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,75 [0,58; 0,98]      |                 | 0,04   |
|                                       | Liu [11]                      | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,71 [0,65; 0,78] |                 | <0,05  |
|                                       | Zhu [12]                      | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,95 [0,83; 1,08]      |                 | 0,40   |
|                                       | Menichelli [13]               | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,30 [1,00; 1,60]^     |                 | <0,05  |
| Zatorowość obwodowa                   | Zhang [2]                     | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,96 [0,67; 1,37]      |                 | >0,05  |
|                                       | Menichelli [13]               | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,20 [0,37; 4,30]^     |                 | >0,05  |
| Zgon z jakichkolwiek<br>przyczyn      | Zhang [2]                     | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,87 [0,82; 0,92]      |                 | <0,05  |
|                                       | Chan [6]                      | rywaroksaban vs apiksaban                           |                 | >0,05  |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy                                | Badanie/<br>referencja        | Grupa badana                                                    | Grupa kontrolna | p*              |
|----------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
|                                              |                               | HR (jeśli nie zaznaczono inaczej)/ OR [95% CI]*                 |                 |                 |
|                                              |                               | 1,09 [0,71; 1,67]                                               |                 |                 |
|                                              | Buckley [10]                  | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,83 [0,71; 0,96]                  |                 | <b>0,02</b>     |
|                                              | Liu [11]                      | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,80 [0,75; 0,85]             |                 | <b>&lt;0,05</b> |
|                                              | Menichelli [13]               | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,20 [0,74; 2,00] <sup>&amp;</sup> |                 | >0,05           |
| <b>Zawał mięśnia<br/>sercowego</b>           | Chan [6]                      | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,15 [0,50; 2,63]                  |                 | >0,05           |
|                                              | Menichelli [13]               | rywaroksaban vs apiksaban<br>0,95 [0,50; 1,80] <sup>&amp;</sup> |                 | >0,05           |
| <b>Udar/ choroba<br/>zakrzepowo-zatorowa</b> | Archontakis-<br>Barakakis [8] | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,87 [0,73; 1,04]                  |                 | >0,05           |

\*wartości przedstawione w referencjach. ^ adjustowana meta-regresja; ^^ nieadjustowana meta-analiza; # meta-analiza sieciowa; & meta-analiza/ porównanie typu *pair-wise*.

W subanalizach pacjentów wyodrębnionych z uwagi na podeszły wiek wykazano zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu/ zatorowości obwodowej [2], [11] udaru niedokrwienności i udaru/ choroby zakrzepowo-zatorowej [8] w wyniku stosowania apiksabanu względem rywaroksabanu.

**Tabela 128. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.**

| Punkt końcowy         | Badanie/<br>referencja    | Grupa badana                                                    | Grupa kontrolna | p*       |
|-----------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|----------|
|                       |                           | HR (jeśli nie zaznaczono inaczej)/ OR [95% CI]*                 |                 |          |
| Poważne krwawienia    | Zhang [2]                 | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,62 [0,57; 0,67]                  |                 | <0,05    |
|                       | Chan [6]                  | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,50 [1,15; 1,95]                  |                 | <0,05    |
|                       | Bortman [7]               | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,55 [0,46; 0,66]                  |                 | <0,05    |
|                       |                           | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,56 [0,48; 0,65]                  |                 |          |
|                       | Mamas [9]                 | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,62 [0,56; 0,69] <sup>&amp;</sup> |                 | <0,00001 |
|                       | Buckley [10]              | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,61 [0,53; 0,70]                  |                 | <0,00001 |
|                       | Liu [11]                  | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR =0,56 [0,53; 0,60]              |                 | <0,05    |
|                       | Zhu [12]                  | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,63 [0,54; 0,73]                  |                 | <0,00001 |
|                       | Menichelli [13]           | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,80 [1,60; 2,10] <sup>#</sup>     |                 | <0,05    |
| Krwotok śródczaszkowy | Zhang [2]                 | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,81 [0,70; 0,93]                  |                 | <0,05    |
|                       | Chan [6]                  | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,13 [0,78; 1,63]                  |                 | >0,05    |
|                       | Bortman [7]               | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,80 [0,59; 1,08]                  |                 | >0,05    |
|                       | Archontakis-Barakakis [8] | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,89 [0,69; 1,17]                  |                 | >0,05    |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Punkt końcowy                        | Badanie/<br>referencja | Grupa badana                                                | Grupa kontrolna | p*       |
|--------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------|----------|
|                                      |                        | HR (jeśli nie zaznaczono inaczej)/ OR [95% CI]*             |                 |          |
|                                      | Buckley [10]           | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,71 [0,61; 0,84]              |                 | <0,0001  |
|                                      | Liu [11]               | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,72 [0,59; 0,86]         |                 | <0,05    |
|                                      | Zhu [12]               | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,86 [0,74; 0,98]              |                 | 0,03     |
|                                      | Menichelli [13]        | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,30 [0,95; 1,90]*             |                 | >0,05    |
| Krwawienie z przewodu<br>pokarmowego | Zhang [2]              | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,56 [0,49; 0,64]              |                 | <0,05    |
|                                      | Bortman [7]            | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,56 [0,36; 0,86]              |                 | <0,05    |
|                                      | Mamas [9]              | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,57 [0,50; 0,64] <sup>§</sup> |                 | <0,00001 |
|                                      | Liu [11]               | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,60 [0,53; 0,68]         |                 | <0,05    |
|                                      | Zhu [12]               | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,58 [0,44; 0,77]              |                 | 0,0002   |
|                                      | Menichelli [13]        | rywaroksaban vs apiksaban<br>2,00 [1,60; 2,50]*             |                 | <0,05    |
| Mniejsze krwawienia                  | Liu [11]               | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,68 [0,63; 0,73]         |                 | <0,05    |
| Udar krwotoczny                      | Bortman [7]            | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,63 [0,23; 1,71]              |                 | >0,05    |
|                                      | Mamas [9]              | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,78 [0,69; 0,88] <sup>§</sup> |                 | <0,0001  |
|                                      | Buckley [10]           | apiksaban vs rywaroksaban<br>0,75 [0,58; 0,98]              |                 | 0,04     |
|                                      | Liu [11]               | apiksaban vs rywaroksaban<br>OR = 0,86 [0,63; 1,17]         |                 | >0,05    |
|                                      | Menichelli [13]        | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,80 [1,10; 3,00]*             |                 | <0,05    |
| Jakiegokolwiek<br>krwawienie         | Menichelli [13]        | rywaroksaban vs apiksaban<br>1,30 [0,71; 2,20]*             |                 | >0,05    |

\*wartości przedstawione w referencjach. <sup>#</sup>wynik meta-analizy sieciowej. <sup>&</sup>meta-analiza typu *pair-wise*.

W subanalizach pacjentów wyodrębnionych z uwagi na podeszły wiek wykazano zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnych krwawień [2], [11], krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia śródczaszkowego [11] w wyniku stosowania apiksabanu względem rywaroksabanu.

## 6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA APIKSABANU

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania apiksabanu (Apixaban Adamed®) w analizowanym wskazaniu klinicznym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania technologii medycznych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA), w postaci: ChPL Apixaban Adamed® [21];
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* - dane ze zgłoszeń o zdarzeniach niepożądanych, zgłaszanych do tej instytucji [22];
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w postaci najważniejszych informacji dotyczących przepisywania produktu leczniczego zawierającego apiksaban [23].

Poza ww. publikacjami, na stronach internetowych *Health Canada* i Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB) nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania apiksabanu.

Dodatkowo do rozszerzonej oceny bezpieczeństwa włączono meta-analizy sieciowe - NMA/ meta-analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z komparatorami w analizowanym wskazaniu [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32].

Szczegółowe omówienie wyników z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa apiksabanu, w oparciu o dane wyekstrahowane z wyżej wymienionych źródeł, znajduje się w Aneksie, w rozdziale 13.7.

## 6.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA APIKSABAN

Apiksaban jest lekiem bardzo dobrze przebadanym w szerokiej populacji pacjentów stosującej lek w kilku wskazaniach i w różnych dawkach (od 2,5 mg do 5 mg), zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej. Bezpieczeństwo stosowania apiksabanu oceniano w 7 badaniach klinicznych fazy III ponad 21 000 pacjentów: u ponad 5 000 pacjentów w badaniach dotyczących zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, u ponad 11 000 pacjentów w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków i u ponad 4 000 pacjentów w badaniach dotyczących leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobiegania nawrotowej ZŻG i ZP, przy średniej całkowitej ekspozycji przez 20 dni, 1,7 lat i 221 dni, odpowiednio. Częstymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących apiksaban były krwawienia, stłuczenia, krwawienia z nosa i krwiaki, co jest typowe dla leków przeciwzakrzepowych. Zastosowaniu apiksabanu może towarzyszyć zwiększone ryzyko utajonego lub jawnego krwawienia z każdej tkanki lub narządu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Objawy przedmiotowe, podmiotowe i ciężkość mogą być różne w zależności od lokalizacji i stopnia lub nasilenia krwawienia. Z tego powodu należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących apiksaban ze względu na objawy krwawienia. Zaleca się zachowanie ostrożności po zastosowaniu apiksabanu w stanach przebiegających ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. W razie wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać podawanie apiksabanu. Przed zabiegami chirurgicznymi, obarczonymi ryzykiem krwawienia, należy odpowiednio wcześniej przerwać terapię apiksabanem. Jedynie u pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków nie ma konieczności przerywania leczenia apiksabanem [21].

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że stężenia apiksabanu w osoczu są zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $< 15$  mL/minutę lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów [21].

Nie zaleca się stosowania apiksabanu wraz z silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, a więc u pacjentów, którzy w tym samym czasie przyjmują leki przeciwgrzybicze z grupy pochodnych azolowych o działaniu ogólnoustrojowym, takie jak: ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol lub inhibitory HIV-proteazy [21].

Do bazy *VigiBase*, globalnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia zgłoszono łącznie 147 863 raportów o zdarzeniach niepożądanych w trakcie terapii apiksabanem a bezpośrednio do bazy Lareb – 840 raportów. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w trakcie stosowania apiksabanu

zarówno do bazy Lareb należały: zaburzenia ze strony układu nerwowego, przewodu pokarmowego, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w trakcie stosowania apiksabanu zarówno do bazy WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia ze strony układu nerwowego, przewodu pokarmowego, urazy i zatrucia oraz zaburzenia naczyniowe [22].

W informacjach dotyczących przepisywania produktu leczniczego zawierającego apiksaban wydanych przez FDA podkreślono, że lek ten zwiększa ryzyko krwawień i może spowodować poważne krwawienia, a leku nie należy stosować u pacjentów z czynnym krwotokiem patologicznym. Jednocześnie przedwczesne odstawienie jakiegokolwiek doustnego leku przeciwzakrzepowego, w tym produktu zawierającego apiksaban, przy braku odpowiedniej alternatywnej terapii przeciwzakrzepowej zwiększa ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [23].

Wyniki zidentyfikowanych meta-analiz przeprowadzonych w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków wskazują na:

- porównywalne ryzyko wystąpienia osteoporozy w wyniku zastosowania apiksabanu, w porównaniu z eteksylanem dabigatranu i rywaroksabanem [24];
- porównywalne ryzyko wystąpienia demencji w wyniku zastosowania apiksabanu, w porównaniu z eteksylanem dabigatranu [28] i rywaroksabanem [28], [31], przy czym w referencji [31] oszacowano, że ryzyko demencji jest niższe w wyniku stosowania apiksabanu w porównaniu z eteksylanem dabigatranu;
- porównywalne ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych w wyniku zastosowania apiksabanu, w porównaniu z eteksylanem dabigatranu [28] i rywaroksabanem [32];
- porównywalne ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych krwawień, innych niż poważne w wyniku zastosowania apiksabanu, w porównaniu z eteksylanem dabigatranu i rywaroksabanem [25];
- porównywalne ryzyko wystąpienia niewielkich krwawień, w wyniku zastosowania apiksabanu, w porównaniu z eteksylanem dabigatranu [25];
- istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia krwawień śródczaszkowych w wyniku stosowania apiksabanu w dawce 5 mg/2x dobę w porównaniu z eteksylanem dabigatranu w dawce 110 mg dobę [26];
- porównywalne ryzyko wystąpienia krwawień śródczaszkowych, w wyniku zastosowania apiksabanu w dawce, w porównaniu z rywaroksabanem w dawce 15 mg i 20 mg [26]; natomiast w opracowaniu [27] wykazano istotnie niższe ryzyko wystąpienia krwawień śródczaszkowych w wyniku zastosowania apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu i wyższe ryzyko w porównaniu z eteksylanem dabigatranu;
- porównywalne ryzyko wystąpienia krwawień zakończonych zgonem, poważnych krwawień jak i

krwawień z przewodu pokarmowego, w wyniku zastosowania apiksabanu, w porównaniu z eteksylanem dabigatranu i rywaroksabanem [27], natomiast w referencji [29] wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko poważnych krwawień w wyniku stosowania apiksabanu w porównaniu z komparatorami;

- istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek złamań w wyniku stosowania apiksabanu w porównaniu z eteksylanem dabigatranu. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy apiksabanem a rywaroksabanem w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek złamań, złamań biodra lub kręgosłupa [30].

**Uwzględniając przedstawione powyżej dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania apiksabanu można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się najczęściej z występowaniem krwawień, z uwagi na mechanizm działania substancji aktywnej. Apiksaban został przebadany w bardzo liczonej populacji pacjentów z różnymi schorzeniami, zarówno w badaniach klinicznych jak również podczas wieloletniej praktyki klinicznej na całym świecie, stąd jego profil bezpieczeństwa jest dobrze poznany. Wyniki meta-analiz wskazują, że terapia apiksabanem może przyczyniać się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamań czy krwawień śródczaszkowych w porównaniu z eteksylanem dabigatranu a także krwawień zakończonych zgonem w porównaniu do obu komparatorów.**

## 7. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeglądu baz danych zidentyfikowano meta-analizy z przeglądem systematycznym i meta-analizy sieciowe, w których oceniano efektywność kliniczną (opartą na wynikach badań randomizowanych) jak i praktyczną (opartą na wynikach badań obserwacyjnych) apiksabanu względem komparatorów (eteksylanu dabigatranu/ rywaroksabanu) w subpopulacjach pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru takimi jak: przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (zgodnie z ChPL Apixaban Adamed® [21]). Odszukano:

- 5 opracowań przeprowadzonych w subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku i ( $\geq 75$  lat [14], [15], [16], [17], [18]);
- 1 opracowanie dotyczące subpopulacji pacjentów ze współistniejącą niewydolnością serca [19];
- 1 opracowanie przeprowadzone w grupie chorych z współistniejącą cukrzycą [20].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 13.10. Szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz wyniki z odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 13.8 natomiast poniżej zamieszczono ich podsumowanie.

### 7.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Opracowania oparte zarówno na wynikach badań RCT jak i badań obserwacyjnych wskazują że:

- w subpopulacji chorych w podeszłym wieku:
  - skuteczność stosowania apiksabanu w profilaktyce udaru/zatorowości obwodowej [14], [16], [17] czy udaru niedokrwienności [15], [18] była porównywalna do skuteczności eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu, natomiast wyższa w referencji [15];
  - stosowanie wnioskowanej interwencji i komparatorów wiązało się ponadto z porównywalnym ryzykiem zgonu z jakichkolwiek przyczyn [14];
  - profil bezpieczeństwa apiksabanu był zbliżony do komparatorów [17], [18], przy czym na uwagę zasługuje fakt, że w części opracowań wykazano niższe ryzyko wystąpienia krwawień [14], [16] i krwawień śródczaszkowych w wyniku zastosowania apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu [14] a także krwawień z przewodu pokarmowego [15] i poważnych krwawień w porównaniu do obu komparatorów [15], [16];
- w subpopulacji chorych ze współistniejącą niewydolnością serca:
  - skuteczność stosowania apiksabanu w profilaktyce udaru/zatorowości obwodowej była porównywalna do skuteczności eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu [19];
  - ryzyko poważnych krwawień było porównywalne w wyniku zastosowania apiksabanu w porównaniu z eteksylanem dabigatranu i istotnie niższe w porównaniu z rywaroksabanem;

- w subpopulacji chorych ze współistniejącą cukrzycą:
  - skuteczność stosowania apiksabanu w profilaktyce udaru/zatorowości obwodowej była porównywalna do skuteczności eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu [19];
  - ryzyko poważnych krwawień było porównywalne w wyniku zastosowania apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu [19].

## 8. DYSKUSJA

Migotanie przedsionków (AF) stanowi najczęstsze trwałe zaburzenie rytmu serca, wiążące się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennej mózgu i zatorowości obwodowej, wynoszącym od mniej niż 1% do około 20% na rok [174]. Brak skoordynowanego skurczu przedsionków, może prowadzić do zastojów krwi w niektórych miejscach (szczególnie w uszku lewego przedsionka). W efekcie prowadzi to do zwiększonego prawdopodobieństwa zakrzepu i powikłań zakrzepowo-zatorowych, mogących manifestować się jako: udar, przemijające niedokrwienie mózgu, przejściowe zaburzenia widzenia, niedokrwienie rdzenia kręgowego, jelit lub innych narządów [161], [174]. Szacuje się, że od 20 do 30% wszystkich udarów niedokrwienności mózgu oraz 10% udarów kryptogennych jest związanych z migotaniem przedsionków. Udary będące następstwem migotania przedsionków charakteryzują się dużym ryzykiem powikłań i zgonu [161].

Dane epidemiologiczne wskazują, że częstość występowania migotania przedsionków w populacji ogólnej wynosi około 2-4%. Wraz z wiekiem częstość występowania AF wzrasta - około 70% chorych jest w wieku powyżej 65 lat, a częstość występowania AF w grupie wiekowej powyżej 85 lat szacowana jest na ponad 30% [162], [180]. Migotanie przedsionków staje się coraz częstszym schorzeniem, ocenia się, że w przeciągu ostatnich 50 lat częstość występowania migotania przedsionków wzrosła 3-krotnie [181], a szacowana liczba chorych z AF wyniesie w Polsce w roku 2035 około 1 mln [174]. Zwiększenie zachorowalności na migotanie przedsionków wynika w dużej mierze ze starzenia się społeczeństw, większej wykrywalności tego schorzenia, które u wielu pacjentów ma charakter napadowy i bywa bezobjawowe oraz zwiększenia zapadalności na choroby współistniejące. Nadciśnienie tętnicze, szczególnie z towarzyszącym przerostem lewej komory, stanowi przyczynę od 20 do 40% napadów migotania przedsionków. Nadciśnienie tętnicze wraz z cukrzycą, przerostem lewej komory oraz niespecyficznymi zaburzeniami repolaryzacji w EKG stanowią najistotniejszy czynnik ryzyka migotania przedsionków w populacji bez innych objawów chorób sercowych [174].

U pacjentów z migotaniem przedsionków doustne leczenie przeciwkrzepliwe zmniejsza ryzyko udaru i zatorowości obwodowej o ponad 60% [176]. Pośród doustnych leków przeciwkrzepliwych stosowane są preparaty z grupy antagonistów witaminy K (VKA) - głównie warfaryna oraz acenokumarol i doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistą witaminy K (NOAC) - apiksaban, edoksaban, eteksylan dabigatranu i rywaroksaban. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej preferują stosowanie leków z grupy NOAC nad VKA, głównie z uwagi na stałą dawkę leku przyjmowaną przez pacjentów [172]. Wspólną cechą wszystkich NOAC jest brak konieczności rutynowego monitorowania efektów leczenia. Przyjmowane są one w stałej, z góry ustalonej dawce, która w pewnych sytuacjach klinicznych może zostać zredukowana. Charakteryzują się one także brakiem poważnych interakcji z pokarmem oraz mniej licznymi interakcjami z innymi lekami, co poprawia komfort leczenia [190].

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Apixaban Adamed®, zawierającego apiksaban (tabletki powlekane w dawce 2,5/5 mg), stosowanego zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [21], w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca.

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych, bezpośrednio porównujących apiksaban z eteksylanem dabigatranu. Z kolei randomizowane badanie kliniczne oceniające efektywność kliniczną apiksabanu w bezpośrednim porównaniu do rywaroksabanu - Yoshimura i wsp. 2017 [1], przeprowadzone w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych ablacji posiadało szereg ograniczeń (brak jednoznacznej informacji czy pacjenci mieli niezastawkowe migotanie przedsionków oraz stosowanie interwencji wnioskowanej i komparatora około zabiegowo, bez informacji o dawkowaniu, w specyficznej subpopulacji), uniemożliwiających wyciągnięcie pełnych wniosków odnośnie efektywności porównawczej interwencji wnioskowanej i komparatora. Ponadto z uwagi na niejasności odnośnie liczby pacjentów zrandomizowanych/poddanych analizie, ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w badaniu Yoshimura i wsp. 2017 [1] oceniono jako wysokie/niejasne. W związku z powyższym, porównanie efektywności klinicznej apiksabanu z eteksylanem dabigatranu i rywaroksabanem oparto o wyniki odszukanych meta-analiz sieciowych (NMA) z przeglądem systematycznym, w których przeprowadzono pośrednie porównanie ww. opcji terapeutycznych, na podstawie zidentyfikowanych badań RCT, głównie dużych badań rejestracyjnych III fazy [2], [3], [4], [5]. Ocena efektywności praktycznej stanowi cenne uzupełnienie danych klinicznych, zatem porównanie apiksabanu z eteksylanem dabigatranu i rywaroksabanem uzupełniono wynikami meta-analiz i meta-analiz sieciowych (NMA) z przeglądem systematycznym, uwzględniających badania obserwacyjne [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13]. Zdecydowano również o uwzględnieniu w niniejszej analizie klinicznej wyników meta-analiz i meta-analiz sieciowych (NMA), w których porównywano apiksabanu względem komparatorów w analizowanym wskazaniu w subpopulacjach z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru takimi jak: niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [21].

#### **Analiza zgodności populacji i interwencji uwzględnionej w badaniach włączonych do analizy, z zarejestrowanym wskazaniem [21]**

We wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej/zidentyfikowanych meta-analizach/NMA uczestniczyli pacjenci z migotaniem przedsionków. Nie we wszystkich opracowaniach jasno zdefiniowano, że migotanie przedsionków u chorych nie było związane z wadą zastawkową, jednak

stosowanie apiksabanu nie jest wskazane w zastawkowym migotaniu przedsionków. Ponadto większość badań zakwalifikowanych w opisanych w analizie klinicznej opracowaniach wtórnych, dotyczyła populacji pacjentów z niezastawkowym AF. Można więc zakładać, że pacjenci byli leczeni zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami dla wnioskowanej interwencji.

Apiksaban jest wskazany do stosowania u dorosłych z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca [21]. W zidentyfikowanych badaniach/opracowaniach wtórnych nie zawsze podawano dokładne informacje o włączonej populacji tj. o czynnikach ryzyka oraz wieku chorych. W odniesieniu do wieku można zakładać, że u chorych pediatrycznych nawet jeśli zostanie zdiagnozowane migotanie przedsionków, to pacjenci nie będą obarczeni czynnikami ryzyka i w związku z tym nie będą wymagać profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej, a więc z dużym prawdopodobieństwem można zakładać, że w badaniach/opracowaniach włączonych do niniejszej analizy oceniano tylko pacjentów dorosłych. Do oceny ryzyka udaru u pacjentów z migotaniem przedsionków stosowana jest 6-punktowa skala CHADS<sub>2</sub> lub 9-punktowa skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, pozwalające na identyfikację chorych, u których zalecane jest wprowadzenie leczenia przeciwkrzepliwego w celu prewencji udaru. Wskazaniem do przewlekłej antykoagulacji jest wynik w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc wynoszący  $\geq 2$ . W większości badań włączonych do opracowań wtórnych, populacja pacjentów charakteryzowała się umiarkowanym do wysokiego ryzykiem udaru lub posiadała co najmniej jeden czynnik ryzyka, a więc była zgodna z wnioskowaną. Ponadto, w przypadku NMA opartych o badania randomizowane, uwzględniano kluczowe badania rejestracyjne III fazy dla wnioskowanej interwencji z rozpatrywaniem wskazaniu (ARISTOTLE - apiksaban vs warfaryna [153]) i komparatorów: RE-LY (eteksyłan dabigatranu vs warfaryna) [155] czy ROCKET-AF (rywaroksaban vs warfaryna). Uwzględniając powyższe, populacja pacjentów w badaniach włączonych do analizy klinicznej w wysokim stopniu odpowiada populacji wnioskowanej. Należy podkreślić, że liczebności pacjentów w meta-analizach/NMA były bardzo wysokie (nawet kilkanaście tysięcy chorych), co oznacza, że populacja jest reprezentatywna i obejmuje cały przekrój chorych z licznymi chorobami współistniejącymi.

**W związku z powyższym można uznać, że populacja oceniana w opracowaniach wtórnych (meta-analizach/NMA) dla apiksabanu, włączonych do niniejszego opracowania, odpowiada docelowej populacji pacjentów, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.**

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, apiksaban stosowany jest w dawce 5 mg razy na dobę, natomiast u pacjentów z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek  $\geq 80$  lat, masa ciała  $\leq 60$  kg lub stężenie kreatyniny w surowicy  $\geq 1,5$  mg/dL (133 mikromole/L), zalecana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na

dobę [21]. W rejestracyjnych badaniach RCT uwzględnionych w opracowaniach opisanych w niniejszej analizie klinicznej apiksaban stosowany był w dawkowaniu zgodnym z zalecanym. W głównym randomizowanym badaniu o akronimie ARISTOTLE [153], apiksaban stosowany był w dawce 5 mg 2 x na dobę, a u chorych którzy spełniali 2 z poniższych kryteriów, lek podawany był w dawce 2,5 mg 2 x na dobę: wiek  $\geq 80$  lat, masa ciała  $\leq 60$  kg, stężenie kreatyniny w osoczu  $\geq 1,5$  mg/dl co zgodne jest z zarejestrowanym dawkowaniem dla apiksabanu.

Należy podkreślić, że w zidentyfikowanych meta-analizach opartych na wynikach badań obserwacyjnych nie zawsze podawano dawkę apiksabanu jaką stosowali pacjenci. Wynikało to z braku raportowania dawki leku w badaniach pierwotnych, będących np. badaniami retrospektywnymi. Niemniej jednak, najprawdopodobniej były to dawkowania zgodne z zarejestrowanymi.

**W związku z powyższym reprezentatywność wnioskowanej interwencji w uwzględnionych w analizie klinicznej opracowaniach wtórnych opartych na rejestracyjnych badaniach RCT można uznać za wysoką, natomiast w przypadku opracowań wtórnych opartych na badaniach obserwacyjnych – jako umiarkowaną/częściowo niejasną.**

W rejestracyjnych badaniach RCT uwzględnionych w opracowaniach opisanych w niniejszej analizie klinicznej rywaroksaban i eteksylan dabigatranu były stosowane zgodnie z zalecaniami w ChPL. W głównym randomizowanym badaniu o akronimie RE-LY [155] eteksylan dabigatranu stosowany był zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem dla populacji pacjentów z migotaniem przedsionków - 110 mg lub 150 mg 2 razy na dobę [177]. Podobnie w badaniu dla rywaroksabanu – ROCKET-AF.

Podobnie jak w przypadku apiksabanu, w zidentyfikowanych meta-analizach opartych na wynikach badań obserwacyjnych nie zawsze podawano dawkę stosowanych leków. Z tego powodu nie można ocenić, czy we wszystkich badaniach o niższej wiarygodności komparatory stosowane były w dawkowaniu zgodnym z zalecanym.

**Reprezentatywność komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej również należy ocenić jako dość wysoką, szczególnie w odniesieniu do oceny efektywności klinicznej.**

**Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w badaniach uwzględnionych w niniejszym opracowaniu jest wysokie, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji chorych, jak i dość wysoką reprezentatywność interwencji i komparatorów.**

## **Omówienie wyników analizy klinicznej**

Najważniejszymi aspektami leczenia przeciwkrzepliwego jest jak największe zmniejszenie ryzyka udaru/zatorowości przy jednocześnie jak najmniejszym wzroście ryzyka krwawienia [190].

Wyniki najnowszych przeglądów systematycznych/NMA oraz badania RCT [1] włączonych do niniejszej analizy klinicznej wskazują, że apiksaban stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka.

### *Skuteczność kliniczna terapii apiksabanem w porównaniu z komparatorami*

Porównanie pośrednie pomiędzy lekami z grupy NOAC oparte na wynikach zidentyfikowanych meta-analiz sieciowych (NMA)/ meta-analiz bazujących na badaniach RCT, wskazuje na porównywalną skuteczność kliniczną doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistą witaminy K [2], [3], [4], [5]. Spośród analizowanych punktów końcowych, apiksaban był porównywalnie skuteczny co eteksylan dabigatranu w zakresie redukcji ryzyka udaru mózgu i/lub zatorowości obwodowej, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [2], [3], [5]. Obserwowano natomiast znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zawału serca w wyniku stosowania apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu [5]. Wyniki analizy netto korzyści klinicznych potwierdziły, że apiksaban może mieć korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z innymi lekami DOAC w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków [2]. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy rywaroksabanem i apiksabanem w zakresie ryzyka udaru krwotocznego i niedokrwienności, jak również zawału mięśnia sercowego i zgonu z jakiegokolwiek przyczyn. Jedną ze zidentyfikowanych meta-analiz sieciowych raportowała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zatorowości obwodowej w wyniku stosowania rywaroksabanu w porównaniu do apiksabanu [4].

Również w małym badaniu randomizowanym [1] nie wykazano istotnych różnic pomiędzy zastosowaniem apiksabanu i rywaroksabanu w zakresie ryzyka wystąpienia objawowej choroby zakrzepowo-zatorowej, bezobjawowej mikrozatorowości jak i hemopericardium leczonego parikardiocentezą, w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych ablacji.

### *Profil bezpieczeństwa klinicznego terapii apiksabanem w porównaniu z komparatorami*

W przypadku leków przeciwkrzepliwych kluczowym aspektem związanym z bezpieczeństwem terapii jest ocena ryzyka występowania krwawień. Porównanie pośrednie z lekami z grupy doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistą witaminy K, przeprowadzone w oparciu o zidentyfikowane meta-analizy sieciowe (NMA)/ meta-analizy z przeglądem systematycznym wskazuje na istotną statystycznie przewagę apiksabanu nad rywaroksabanem w zakresie poważnych krwawień [2], [3], [4], (w tym również poważnego krwotoku śródczaszkowego) [2], krwawień z przewodu pokarmowego [4] oraz znamienne statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnego krwotoku śródczaszkowego [2] oraz poważnych krwawień [2], [3]. Zidentyfikowane meta-analizy/NMA wskazują

na korzystniejszy profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z eteksylanem dabigatranu, wykazano znamienne obniżenie ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia w wyniku zastosowania wnioskowanej interwencji w opracowaniu [2] oraz [3] (względem dabigatranu w dawce 150 mg) i obniżenie ryzyka wystąpienia poważnych krwawień z przewodu pokarmowego w czasie stosowania apiksabanu w porównaniu z eteksylanem dabigatranu [2].

Apiksaban, będący aktywowanym inhibitorem czynnika Xa, okazał się zatem bezpieczniejszy niż jedyny dostępny doustny inhibitor trombiny (dabigatran). Szlak krzepnięcia zapewnia wiele celów dla DOAC, w tym czynnik Xa i trombinę. W porównaniu z trombiną, czynnik Xa pełni mniej funkcji poza krzepnięciem, a hamowanie tego czynnika może powodować mniej działań niepożądanych. W kaskadzie krzepnięcia, hamowanie czynnika Xa w górnym biegu szlaku krzepnięcia może być bezpieczniejsze niż hamowanie w dolnym biegu szlaku na poziomie trombiny, zapobiegając amplifikacji generacji trombiny. Zatem czynnik Xa może być lepszym celem niż trombina i jest uznawany za obiecujący cel terapeutyczny w leczeniu przeciwzakrzepowym [2].

#### *Efektywność praktyczna apiksabanu w analizowanym wskazaniu*

Wyniki zidentyfikowanych meta-analiz/NMA badań obserwacyjnych wskazują na porównywalną skuteczność praktyczną apiksabanu i eteksylanu dabigatranu, z przewagą komparatora w zakresie zmniejszania ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn w jednym z opracowań [11] oraz z przewagą apiksabanu w zakresie niższego ryzyka udaru niedokrwienności w dwóch opracowaniach [10], [11]. W zakresie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego tj. udaru i zatorowości obwodowej, z 2/5 opracowań wykazano brak istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a dabigatranem (przy jednocześnie trendzie na korzyść apiksabanu) a w dwóch pozostałych opracowaniach – istotną statystycznie przewagę apiksabanu nad komparatorem [10], [11], co może wskazywać na wyższą skuteczność praktyczną wnioskowanej interwencji.

Analiza parametrów skuteczności praktycznej przeprowadzona w oparciu o zidentyfikowane meta-analizy wskazuje na pewną przewagę apiksabanu nad rywaroksabanem w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej wśród pacjentów z migotaniem przedsionków. Apiksaban zmniejszał liczbowo ryzyko wystąpienia wszystkich analizowanych punktów końcowych. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru mózgu/ zatorowości obwodowej w około połowie zidentyfikowanych opracowań efekt był istotny statystycznie [2], [9], [11], [13], w niektórych opracowaniach raportowano też znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn [2], [10], [11], udaru niedokrwienności [10], [11], [13] u pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z terapią rywaroksabanem.

W zdecydowanej większości zidentyfikowanych meta-analiz opartych na wynikach badań obserwacyjnych wykazano korzystniejszy profil bezpieczeństwa apiksabanu względem dabigatranu w zakresie niższego ryzyka poważnych krwawień, krwawień z przewodu pokarmowego, mniejszych

krwawień. Z kolei komparator wykazywał istotną statystycznie przewagę nad apiksabanem z 3/8 opracowań w zakresie ryzyka krwotoku śródczaszkowego. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy apiksabanem a eteksylanem dabigatranu w ryzyku udaru krwotocznego czy jakichkolwiek krwawień. Podobnie, we wszystkich zidentyfikowanych meta-analizach opartych o wyniki badań obserwacyjnych raportowano istotne statystycznie obniżenie ryzyka poważnych krwawień [2], [6], [7], [9], [10], [11], [12], [13], i krwawienia z przewodu pokarmowego [2], [7], [9], [11], [12], [13], w wyniku stosowania apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem, a w około połowie zidentyfikowanych opracowań raportowano też znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego i krwotoku śródczaszkowego w wyniku zastosowania apiksabanu względem rywaroksabanu. Apiksaban zmniejszał też istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia mniejszych krwawień w porównaniu z rywaroksabanem [11]. Zatem wydaje się, że bezpieczeństwo kliniczne apiksabanu względem komparatorów jest zbieżne z bezpieczeństwem praktycznym. Z tego powodu apiksaban być lepszym wyborem dla pacjentów z wyższym ryzykiem krwawienia, w tym pacjentów w podeszłym wieku. Europejskie wytyczne sugerują użycie apiksabanu w pełnej dawce lub dabigatranu w dawce zredukowanej u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia [190].

#### *Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa apiksabanu*

Apiksaban jest lekiem bardzo dobrze przebadanym w szerokiej populacji pacjentów stosującej lek w kilku wskazaniach i w różnych dawkach. Apiksaban podawano łącznie w 7 badaniach klinicznych fazy III ponad 21 000 pacjentów, w tym u ponad 11 000 pacjentom z niezastawkowym migotaniem przedsionków [21]. W zidentyfikowanych meta-analizach opartych na wynikach badań obserwacyjnych apiksaban stosowano u dziesiątków tysięcy pacjentów na całym świecie. W związku z powyższym nie należy się spodziewać zidentyfikowania jakichkolwiek nowych zdarzeń/działań niepożądanych podczas stosowania apiksabanu. Dotychczasowe doświadczenia ze stosowaniem tego leku zarówno w badaniach klinicznych jak i w praktyce klinicznej wskazują, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących apiksaban były krwawienia [21], które są głównym działaniem niepożądanym preparatów z grupy NOAC. Krwawienia mogą przybierać różne formy – od niewielkich (siniaki, krwawienie z dziąseł) po poważne (krwotoki z przewodu pokarmowego, śródczaszkowe, krwiopłucie). Inne działania niepożądane to objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha) oraz rzadziej występujące problemy skórne (wysypka) lub reakcje alergiczne [21], [177], [178].

Zidentyfikowane meta-analizy/NMA dotyczące oceny bezpieczeństwa apiksabanu względem komparatorów wskazują, że terapia apiksabanem może przyczyniać się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamań względem eteksylanu dabigatranu, przy ogólnie porównywalnym ryzyku wystąpienia osteoporozy, demencji, krwawień z przewodu pokarmowego czy krwawień zakończonych zgonem względem dabigatranu i rywaroksabanu [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32].

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych przeprowadzonych w subpopulacjach pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru wyszczególnionymi w ChPL Apixaban Adamed® [21] (niewydolność serca, podeszły wiek, cukrzyca), potwierdzają porównywalną skuteczność apiksabanu względem komparatorów [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20]. Skuteczność apiksabanu, eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu była porównywalna w zakresie prewencji zdarzeń zatorowo-zakrzepowych u pacjentów z migotaniem przedsionków i powyższymi czynnikami ryzyka [14], [15], [16], [17], [19]. Apiksaban i eteksylan dabigatranu charakteryzował jednak korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do rywaroksabanu [14], [15], [16], [19].

Produkt leczniczy zawierający apiksaban stanowił przedmiot oceny AOTMiT w 2013 roku - Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko a Prezes Agencji pozytywną rekomendację odnośnie refundacji apiksabanu (2,5 mg i 5 mg) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na odpowiednią liczbę punktów w skali CHADS<sub>2</sub>, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów leczenia. Niemniej jednak do tej pory apiksaban nie został zrefundowany, pomimo, że pozostałe leki z grupy NOAC będące komparatorami dla apiksabanu (rywaroksaban, dabigatran) pojawiły się niedawno na liście leków refundowanych. W chwili obecnej apiksaban jest przebadany w bardzo licznej populacji obejmującej zarówno chorych z migotaniem przedsionków jak również w innych wskazaniach, a dostępne wyniki wskazują na jego wysoką skuteczność, co znajduje odzwierciedlenie w wytycznych praktyki klinicznej na całym świecie, w których leki z grupy NOAC są preferowane nad VKA w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [172]. Jednocześnie wszystkie światowe agencje oceny technologii medycznych, które rozpatrywały apiksaban we wnioskowanym wskazaniu wydały pozytywne rekomendacje dla jego refundacji [172].

**Apiksaban jest skutecznym i bezpiecznym lekiem przebadanym w liczebnej i szerokiej populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków na całym świecie. Jego zastosowanie prowadzi do znaczącego zmniejszenia ryzyka udaru i zatorowości obwodowej we wnioskowanej populacji. Skuteczność kliniczna apiksabanu jest porównywalna z innymi preparatami z grupy doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistą witaminy K (NOAC) - eteksylanem dabigatranu i rywaroksabanem, natomiast komparatory z grupy NOAC wykazują gorszy profil bezpieczeństwa względem apiksabanu, zarówno w meta-analizach przeprowadzonych w oparciu o wyniki badań RCT jak i wyniki badań obserwacyjnych.**

## **9. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ**

### **Ograniczenia analizy klinicznej**

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

### **Do podstawowych ograniczeń zidentyfikowanych danych klinicznych rywaroksabanu w rozpatrywanej populacji należą:**

- brak badań randomizowanych pozwalających na bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu, oraz dużych badań randomizowanych o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego dla porównania apiksabanu względem rywaroksabanu w szerokiej populacji pacjentów z NVAF i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka;
- z uwagi na powyższe ograniczenia, analizę efektywności klinicznej apiksabanu względem komparatorów oparto o wyniki porównań pośrednich (najnowszych meta-analiz sieciowych, opartych głównie o duże badania RCT rejestracyjne, ze uwzględnieniem warfaryny jako wspólnego komparatora).

### **Ograniczenia badania RCT dla porównania apiksaban vs rywaroksaban**

- Yoshimura i wsp. 2017 [1] – w badaniu nie określono odsetka pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, przy czym prawdopodobnie była to większość chorych, biorąc pod uwagę rozpowszechnienie tego typu AF w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków; relatywnie niewielka liczba zrandomizowanych pacjentów (po około 50 w każdej z grup, co stanowi relatywnie niewielką grupę biorąc pod uwagę rozpowszechnienie AF/NVAF); w badaniu uwzględniono jedynie okołozabiegowe stosowanie apiksabanu i rywaroksabanu w subpopulacji pacjentów poddanych zabiegowi ablacji – brak danych na temat długoterminowej skuteczności/bezpieczeństwa; brak danych na temat dawkowania ocenianych w badaniu interwencji.

### **Ograniczenia meta-analiz i meta-analiz sieciowych (NMA), w oparciu, o które przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej apiksabanu vs eteksylan dabigatranu i rywaroksaban**

- głównym ograniczeniem zidentyfikowanych meta-analiz było zidentyfikowanie niewielkiej liczby badań RCT, w oparciu o które przeprowadzono porównania - podstawą wszystkich zidentyfikowanych opracowań były 3 kluczowe badania III fazy, w których rywaroksaban, eteksylan dabigatranu i apiksaban oceniano w bezpośrednim porównaniu z warfaryną;
- w części opracowań wyniki zagregowano dla wszystkich dawek stosowanych leków, podczas gdy w

innych wyniki wyodrębniono dla poszczególnych dawek leków, co utrudniło interpretację wyników;

- ocena większości zidentyfikowanych opracowań wtórnych w skali AMSTAR 2 była krytycznie niska, głównie ze względu na brak podania listy badań wykluczonych oraz brak wpływu oceny ryzyka błędu systematycznego na wynik meta-analiz i ich interpretację.

**Ograniczenia meta-analiz i meta-analiz sieciowych (NMA), w oparciu, o które przeprowadzono porównanie efektywności praktycznej apiksabanu vs eteksylan dabigatranu i rywaroksaban**

- głównym ograniczeniem zidentyfikowanych meta-analiz było zastosowanie bardzo różnych metod agregacji danych, utrudniających interpretację uzyskanych wyników;
- brak podania okresów obserwacji/ stosowanych dawek dla których przeprowadzono agregację danych;
- ocena większości zidentyfikowanych opracowań wtórnych w skali AMSTAR 2 była krytycznie niska, głównie ze względu na brak podania listy badań wykluczonych oraz brak wpływu oceny ryzyka błędu systematycznego na wynik meta-analiz i ich interpretację.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że ww. ograniczenia nie są przeszkodą w ich włączeniu do analizy.

## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Apiksaban jest jedną z opcji terapeutycznych z grupy NOAC, rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej do stosowania w profilaktyce udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, przebadaną w bardzo licznej populacji chorych.
- II.** Pośrednie/ sieciowe porównanie efektywności klinicznej wskazuje na porównywalną skuteczność apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu oraz pewną przewagę apiksabanu nad komparatorami w zakresie profilu bezpieczeństwa (głównie w zakresie ryzyka wystąpienia poważnych krwawień).
- III.** W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej meta-analizy/meta-analizy sieciowe wskazują na ogół na porównywalną skuteczność apiksabanu i eteksylanu dabigatranu, przy czym w zakresie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego tj. udaru i zatorowości obwodowej, z 3/5 opracowań wykazano brak istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a dabigatranem (przy jednocześnie trendzie na korzyść apiksabanu) a w dwóch pozostałych opracowaniach – istotną statystycznie przewagę apiksabanu nad komparatorem. Profil bezpieczeństwa apiksabanu był korzystniejszy względem dabigatranu w zakresie niższego ryzyka poważnych krwawień, krwawień z przewodu pokarmowego czy mniejszych krwawień. Z kolei komparator wykazywał istotną statystycznie przewagę nad apiksabanem z 3/8 opracowań w zakresie ryzyka krwotoku śródczaszkowego. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy apiksabanem a eteksylanem dabigatranu w ryzyku udaru krwotocznego czy jakichkolwiek krwawień. W przypadku porównania apiksabanu z rywaroksabanem część zidentyfikowanych meta-analiz badań obserwacyjnych wskazuje na wyższą skuteczność wnioskowanej interwencji względem rywaroksabanu w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia: udaru mózgu lub zatorowości obwodowej, udaru niedokrwienności i zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Zaobserwowano ponadto korzystniejszy profil bezpieczeństwa apiksabanu względem rywaroksabanu, głównie w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia poważnych krwawień i krwawień z przewodu pokarmowego.
- IV.** Dodatkowa analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie dostępnych badań wskazuje na akceptowalny i bardzo dobrze przebadany profil bezpieczeństwa apiksabanu. Najczęściej podczas terapii raportowane są krwawienia, co jest typowe dla leków z grupy NOAC, w tym również komparatorów.
- V.** Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych i referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa są spójne z wynikami analizy klinicznej i wskazują na

skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu w celu prewencji udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, zarówno w populacji ogólnej jak również w wyodrębnionych ze względu na czynniki ryzyka subpopulacjach. Terapia apiksabanem może przyczyniać się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamań względem eteksylanu dabigatranu, przy ogólnie porównywalnym ryzyku wystąpienia osteoporozy, demencji, krwawień z przewodu pokarmowego czy krwawień zakończonych zgonem względem dabigatranu i rywaroksabanu.

- VI.** Biorąc pod uwagę wysoką skuteczność oraz korzystniejszy od komparatorów profil bezpieczeństwa apiksabanu, jego refundacja jako kolejnej substancji czynnej z grupy NOAC może umożliwić indywidualny dobór terapii dla pacjenta, w tym ułatwić lekarzowi zmianę leku w obrębie grupy bez obciążenia finansowego pacjenta, w przypadku wystąpienia nietolerancji/działań niepożądanych.

## 11. BIBLIOGRAFIA

### A. Badania pierwotne

#### Badanie RCT H2H z komparatorami

- [1] Yoshimura A, Iriki Y, Ichiki H, Oketani N, Okui H, Maenosono R, Namino F, Miyata M, Ohishi M. Evaluation of safety and efficacy of periprocedural use of rivaroxaban and apixaban in catheter ablation for atrial fibrillation. J Cardiol. 2017 Jan;69(1):228-235.

### B. Opracowania (badania) wtórne pozwalające na porównanie apiksabanu z komparatorami na podstawie badań RCT - efektywność kliniczna

#### NMA/ meta-analizy dotyczące porównań z komparatorami na podstawie badań RCT

- [2] Zhang J, Wang X, Liu X i wsp. 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; 36(8):793-812.
- [3] Antza C, Doundoulakis I, Akrivos E i wsp. Non-vitamin K oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: a network meta-analysis. Scand Cardiovasc J. 2019; 53(2):48-54.
- [4] Hill NR, Sandler B, Bergrath E i wsp. A Systematic Review of Network Meta-Analyses and Real-World Evidence Comparing Apixaban and Rivaroxaban in Nonvalvular Atrial Fibrillation. Clin Appl Thromb Hemost. 2020; 26:1076029619898764.
- [5] Mai T.D., Ho T.H.Q., Van Hoang S i wsp. Comparative Analysis of the Net Clinical Benefit of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. European Cardiology Review 2025 20 Article Number e13

### C. Opracowania (badania) wtórne pozwalające na porównanie apiksabanu z komparatorami na podstawie badań obserwacyjnych - efektywność praktyczna

#### NMA/ meta-analizy dotyczące porównań z komparatorami na podstawie badań obserwacyjnych

- [6] Chan YH, Chen SW, Chan CY i wsp. 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.
- [7] Bortman LV, Mitchell F, Naveiro S i wsp. Direct Oral Anticoagulants: An Updated Systematic Review of Their Clinical Pharmacology and Clinical Effectiveness and Safety in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Clin Pharmacol. 2023; 63(4):383-396.
- [8] Archontakis-Barakakis P, Li W, Kalaitzoglou D i wsp. 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; 88(11):4663-4675.
- [9] Mamas MA, Batson S, Pollock KG i wsp. Meta-Analysis Comparing Apixaban Versus Rivaroxaban for Management of Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Am J Cardiol. 2022; 166:58-64.
- [10] Buckley BJR, Lane DA, Calvert P i wsp. Effectiveness and Safety of Apixaban in over 3.9 Million People with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2022; 11(13):3788.
- [11] Liu Z, Ma L, Zhang H i wsp. Comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on bleeding and thrombosis. J Clin Pharm Ther. 2021; 46(6):1729-1742.
- [12] Zhu W, Ye Z, Chen S i wsp. Comparative Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients. Stroke. 2021; 52(4):1225-1233.
- [13] Menichelli D, Del Sole F, Di Rocco A i wsp. Real-world safety and efficacy of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



systematic review and meta-analysis of 605 771 patients. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021; 7(FI1): f11-f19.

#### **D. Opracowania (badania) wtórne pozwalające na porównanie apiksabanu z komparatorami w subpopulacjach pacjentów**

##### **NMA/ meta-analizy dotyczące porównań z komparatorami w subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku**

- [14] Lin DS, Lo HY, Huang KC i wsp. 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; 12(23): e030380.
- [15] Wang X, Wang T, Chen X i wsp. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Older Adult Patients With Atrial Fibrillation: Pairwise and Network Meta-Analyses. J Am Med Dir Assoc. 2023; 24(8):1233-1239.e26.
- [16] Silverio A, Di Maio M, Prota C i wsp. 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. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021 ;7(FI1): f20-f29.
- [17] Deng K, Cheng J, Rao S i wsp. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2020; 7:107.
- [18] Zhao X, Luo J, Pan X, i wsp. Efficacy and safety of anticoagulants in elderly atrial fibrillation patients: a systematic review and network meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord 25, 396 (2025).

##### **NMA/ meta-analizy dotyczące porównań z komparatorami w subpopulacji pacjentów z wcześniejszym udarem**

-

##### **NMA/ meta-analizy dotyczące porównań z komparatorami w subpopulacji pacjentów z niewydolnością serca**

- [19] Jin H, Zhu K, Wang L i wsp. 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; 196:109-119.

##### **NMA/ meta-analizy dotyczące porównań z komparatorami w subpopulacji pacjentów z cukrzycą**

- [20] Jin H, Zhu K, Wang L i wsp. A network meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus. Acta Cardiol. 2021; 76(9):960-969.

#### **E. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

- [21] Charakterystyka Produktu Leczniczego Apixaban Adamed®.
- [22] Lareb <https://www.lareb.nl/databank-zoeken?formGroup=&atc=B01AF02&lang=en&drug=APIXABAN>
- [23] FDA ulotka dla pacjentów Eliquis (apiksaban) [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/202155s039s040lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/202155s039s040lbl.pdf)
- [24] Liu Y, Xie X, Bi S i wsp. Risk of osteoporosis in patients treated with direct oral anticoagulants vs. warfarin: an analysis of observational studies. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14:1212570.
- [25] Ma F, Xu W, Chen J i wsp. 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; 79(8):1013-1022.
- [26] Lv M, Wu T, Jiang S i wsp. Risk of Intracranial Hemorrhage Caused by Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation (from a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials). Am J Cardiol. 2022; 162:92-99.
- [27] Xu W, Lv M, Wu S i wsp. 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. Cardiovasc Drugs Ther. 2023; 37(2):363-377.
- [28] Fong KY, Chan YH, Wang Y i wsp. Dementia Risk of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin for Atrial Fibrillation:

Systematic Review and Meta-Analysis. JACC: Asia. 2023; 3(5):776-786.

- [29] Archontakis-Barakakis P, Kokkinidis DG, Nagraj S i wsp. Major Hemorrhage Risk Associated with Direct Oral Anticoagulants in Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Rev Cardiovasc Med. 2022; 23(10):334.
- [30] Tsai SHL, Hu CW, Shao SC i wsp. Comparative Risks of Fracture Among Direct Oral Anticoagulants and Warfarin: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2022; 9:896952.
- [31] Zhang C., Zhang J., Zhao X i wsp. Association of direct oral anticoagulants and warfarin with incidence of dementia in atrial fibrillation patients: A systematic review and meta-analysis. IJC Heart and Vasculature 2024 54 Article Number 101401
- [32] 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. Medicine (Baltimore). 2024 Apr 26;103(17):e37750.

#### **F. Badania RCT w toku**

- [33] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06953726> (CSP #2037T - Veterans Affairs Learning Health System Initiative to Assess Novel Screening vs. Usual Care and Treatment With Apixaban vs. Rivaroxaban in Veterans With Atrial Fibrillation (VALIANT-AF-T) Trial)
- [34] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04642430> (COMparison of Bleeding Risk Between Rivaroxaban and Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation)
- [35] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03129490> (The Danish Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulation Study. A Cluster Randomized Study Comparing Safety and Efficacy of Edoxaban, Apixaban, Rivaroxaban and Dabigatran for Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation (DANNOAC-AF).)
- [36] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02666157> (Comparison of Efficacy and Safety Among DAbigatran, RiVaroxaban, and ApixaBaN in Patients HavinG Non-Valvular Atrial Fibrillation in Taiwan (DARING-AF Study))

#### **G. Opracowania wtórne/ badania pierwotne wykluczone**

##### **Wtórne wykluczone**

- [37] Aboutorabi M, Ahmad M, Flora K, Ferreira H, Chiu M, Bray JJH, Kumar NS, Providencia R. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in concurrent hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: a meta-analysis. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2025 Aug;23(8):447-456.
- [38] Oh SH, Cheon S, Choi SY, Kim YS, Choi HG, Chung JE. Effectiveness and Safety of Dose-Specific DOACs in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Cardiovasc Ther. 2025 Jan 6;2025:9923772.
- [39] 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.
- [40] 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
- [41] Richardson M, Wright AC, Tice JA, Rind DM, Seidner M, Emond S, Pearson SD. Informing the United States Medicare Drug Price Negotiation for Apixaban and Rivaroxaban: Methodological Considerations for Value Assessments Many Years After Launch. Value Health. 2024 Nov;27(11):1507-1514.
- [42] Wu T, Lv C, Wu L i wsp. Risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurol. 2022; 269(2):664-675.
- [43] Liu F, Yang Y, Cheng W i wsp. Reappraisal of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2021 Oct 15;8:757188.
- [44] Deitelzweig S, Bergrath E, di Fusco M i wsp. Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. Future Cardiol. 2022; 18(5):393-405.
- [45] Hutto D, Siontis GCM, Noseworthy PA i wsp. On-treatment follow-up in real-world studies of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: Association with treatment effects. Int J Cardiol Heart Vasc. 2022; 40:101024.
- [46] Waranugraha Y, Rizal A, Syaban MFR. 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. *Egypt Heart J.* 2021; 73(1):70.
- [47] Baker WL, Roberts MS, Bessada Y i wsp. Comparative outcomes associated with rivaroxaban versus warfarin use in elderly patients with atrial fibrillation or acute venous thromboembolism managed in the United States: a systematic review of observational studies. *Curr Med Res Opin.* 2023; 39(9):1183-1194.
- [48] Liu X, Xu ZX, Yu P i wsp. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Secondary Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients: An Updated Analysis by Adding Observational Studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020; 34(4):569-578.
- [49] Yang N, Zhao Y, Bai Z i wsp. The association of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants <i>vs.</i> warfarin and the risk of fractures for patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol.* 2023; 78(3):298-310.
- [50] Liu X, Feng S, Chen Z i wsp. Is the Risk of Diabetes Lower in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Direct Oral Anticoagulant Compared to Warfarin? *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:874795
- [51] Doni K, Bühn S, Weise A i wsp. 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. *Geroscience.* 2024 Feb;46(1):923-944.
- [52] Li Z, Wang X, Li D, Wen A. Real-World Comparisons of Low-Dose NOACs versus Standard-Dose NOACs or Warfarin on Efficacy and Safety in Patients with AF: A Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract.* 2022 Mar 7;2022:4713826.
- [53] Cichewicz A, Jawla S, Zuchinali P, i wsp. 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.
- [54] Hashimoto K, Fujisaki T, Aikawa T, Iwagami M, Miyamoto Y, Slipczuk L, Biase LD, Briasoulis A, Yasuhara J, Takagi H, Kuno T. Optimal Thromboembolism Prevention for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Dialysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2025 Jul;48(7):733-753.
- [55] Abdullah HM, Ullah W, Jafar MS i wsp. Safety and Efficacy of Apixaban, Rivaroxaban, and Warfarin in End-Stage Renal Disease With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021; 30:26-32.
- [56] Cai Y, Zhai C, Shen L, Xu S. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants combined with antiplatelet agents in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention, with or without atrial fibrillation: A systematic review and network meta-analysis. *Kardiologia Pol.* 2025;83(6):678-687.
- [57] Xue Z, Liao S, Fan H, Shen Y, Nie Z. A Systematic Review of Factor XI/XIa Inhibitors Versus Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2025 Jan-Dec;31:10760296251335967.
- [58] Harskamp RE, Lucassen WAM, Lopes RD i wsp. Risk of stroke and bleeding in relation to hypertension in anticoagulated patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Cardiol.* 2022; 77(3):191-195.
- [59] Almalbis CA, Md Redzuan A, Andrada CP, Gonzaga NA, Mohd Saffian S. Peak and trough concentrations of apixaban and rivaroxaban in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2025 Apr;23(4):1289-1314.
- [60] 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.
- [61] Al Said S, Kaier K, Sumaya W, Alsaid D, Duerschmied D, Storey RF, Gibson CM, Westermann D, Alabed S. Non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants (NOACs) after acute myocardial infarction: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Jan 24;1(1):CD014678.
- [62] 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. *Int J Burns Trauma.* 2025 Jun 15;15(3):83-91.
- [63] Harrington J, Carnicelli AP, Hua K i wsp. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin Across the Spectrum of Kidney Function: Patient-Level Network Meta-Analyses From COMBINE AF. *Circulation.* 2023; 147(23):1748-1757.
- [64] Troisi F, Guida P, Vitulano N i wsp. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in atrial fibrillation electrical cardioversion: An update systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2023; 379:40-47.
- [65] Kido K, Shimizu M, Shiga T i wsp. Network Meta-Analysis Comparing Apixaban Versus Rivaroxaban in Morbidly Obese Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2020; 134:160-161.

- [66] Yang P, Zhu D, Xu X, Shen W, Wang C, Jiang Y, Xu G, Wu Q. Efficacy and safety of oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with cancer-a network meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2020 Sep;25(5):823-831.
- [67] Jin H, Zhu K, Wang L i wsp. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Anticoagulants for Atrial Fibrillation in Relation to Different Renal Function Levels: A Network Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther.* 2020; 2020:2683740.
- [68] Huang ZC, Li CQ, Liu XY, Cao ZC, Jia HY, Dong Y, Liu TL, Sun JJ. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Liver Disease: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Dec;35(6):1205-1215.
- [69] Ma F, Yuan L, Wen X i wsp. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Stable Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022; 28:10760296221131033.
- [70] Mhanna M, Beran A, Al-Abdoh A i wsp. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Morbidly Obese Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ther.* 2021; 28(5): e531-e539.
- [71] Bhogal S, Mawa K, Bhandari T i wsp. Use of NOACs Versus Vitamin K Antagonist in Atrial Fibrillation Catheter Ablation: An Updated Meta-analysis With Subgroup Analysis. *Am J Ther.* 2021; 29(1): e56-e63.
- [72] Wang Z, Xiang Q, Hu K, Zhang X, Xie Q, Liu Z, Cui Y. Comparison of the Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism in Patients with Renal Impairment: Systematic Review, Meta-Analysis and Network Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2021 Nov;21(6):643-657.
- [73] Kuno T, Ueyama H, Takagi H i wsp. Meta-analysis of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2020; 125(4):521-527.
- [74] Buck MM, Haddon AM, Paneccasio A, Skoloda DJ, Zimmerman DE, Guarascio AJ, Nemecek BD, Covvey JR, Montepara CA. Safety and Efficacy of Rivaroxaban and Apixaban in Patients with Increased Body Mass: a Systematic Review. *Clin Drug Investig.* 2021 Apr;41(4):353-369.
- [75] Grajek S, Kałużna-Oleksy M, Siller-Matula JM i wsp. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants and risk of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with or without percutaneous coronary interventions: A meta-analysis. *J Pers Med.* 2021; 11(10):1013.
- [76] Luo B., Jiang Y., Tan M i wsp. Comparison of outcomes of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for atrial fibrillation and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology: Cardiovascular Risk and Prevention* 2025 27 Article Number 200511
- [77] Alshehri A.M., Alfehaid L., Alhawas S i wsp. 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. *Journal of Clinical Medicine* 2025 14:16 Article Number 5758
- [78] Shaikh S, Krishna Mohan GV, i wsp. Comparison of Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran, and Vitamin K Antagonists in Patients With Atrial Fibrillation and Liver Disease: A Network Meta-Analysis. *Cureus.* 2024 Oct 25;16(10):e72351.
- [79] Mo G.-L., Wen J., Ye Y.-Yc i wsp. 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. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2025 26:1 Article Number 26055
- [80] Musat D.L., Enache B., Musat A i wsp. 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. *Romanian Journal of Cardiology / Revista Romana de Cardiologie* 2025 35:2 (104-122)
- [81] 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. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2025 Feb 15;17(1):1-18.
- [82] Adjai A.S., de Liyis B.G. Comparison between non-vitamin K oral antagonist versus warfarin in atrial fibrillation with and without valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Egyptian Heart Journal* 2024 76:1 Article Number 102
- [83] Qureshi Z., Altaf F., Jamil A i wsp. Breaking boundaries: Exploring recent advances in anticoagulation and thrombosis management: A comprehensive review. *Annals of Medicine and Surgery* 2024 86:11 (6585-6597)

- [84] Latif F, Nasir MM, Meer KK i wsp. The effect of oral anticoagulants on the incidence of dementia in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology: Cardiovascular Risk and Prevention* 2024 21 Article Number 200282 .
- [85] Zahoor M.M., Mazhar S., Azhar A i wsp. 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. *Annals of Medicine and Surgery* 2024 86:2 (986-993)
- [86] Palaodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH i wsp. Early Anticoagulation in Patients with Acute Ischemic Stroke Due to Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022; 11(17):4981.
- [87] Wulamiding K, Xu Z, Chen Y. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in atrial fibrillation patients with heart failure and preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction: A systemic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:949726.
- [88] Liu F, Zhang Y, Luo J. Intraocular Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With NOACs VS. Warfarin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:813419.
- [89] Bonanad C, García-blas S, Llergo JT i wsp. Direct oral anticoagulants versus warfarin in octogenarians with nonvalvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2021; 10(22):5268.
- [90] Grymonprez M, Steurbaut S, De Backer TL i wsp. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020; 11:583311.
- [91] Stretton B., Harford P., Kovoov J i wsp. Association between direct oral anticoagulant concentrations and clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Surgery in Practice and Science* 2023 15 Article Number 100230
- [92] Siegal DM, Freedman D, Ansell J. Urgent procedures or surgeries in patients receiving oral anticoagulants: a systematic literature review. *J Thromb Thrombolysis.* 2023; 55(2):197-202.
- [93] Kozieł-Siołkowska M, Shantsila E, Shantsila A, Lip GYH. Antiplatelet versus anticoagulation treatment for people with heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2025, Issue 6. Art. No.: CD003333.
- [94] Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ i wsp. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation.* 2022 Jan 25;145(4):242-255.
- [95] Weaver J, Shoaibi A, Truong HQ i wsp. Comparative Risk Assessment of Severe Uterine Bleeding Following Exposure to Direct Oral Anticoagulants: A Network Study Across Four Observational Databases in the USA. *Drug Saf.* 2021; 44(4):479-497.
- [96] Durand M, Schnitzer ME, Pang M i wsp. Effectiveness and safety among direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: A multi-database cohort study with meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021; 87(6):2589-2601.
- [97] Huang HK, Peng CC, Lin SM i wsp. Fracture Risks in Patients Treated With Different Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(7): e019618.
- [98] Oh HJ, Ryu KH, Park BJ i wsp. The risk of gastrointestinal hemorrhage with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Mar 19;100(11): e25216.
- [99] Buck J, Fromings Hill J, Martin A i wsp. Reasons for discontinuing oral anticoagulation therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing.* 2021; 50(4):1108-1117.
- [100] Lee ZX, Ang E, Lim XT i wsp. 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. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021; 77(1):22-31.
- [101] Mongkhon P, Fanning L, Wong KHTW i wsp. Non-vitamin K oral anticoagulants and risk of fractures: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2021; 23(1):39-48.
- [102] Toader D.-M., Neaca I., Paraschiv A., Musetescu R. The safety of new oral anticoagulants for ischemic stroke and systemic embolism prevention in females with [atrial fibrillation](#). *Romanian Journal of Neurology/ Revista Romana de Neurologie* 2021 20:1
- [103] Anghel L., Sascău R., Trifan A., Zota I.M., Stătescu C. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants and the gastrointestinal bleeding risk in real-world studies. *Journal of Clinical Medicine* 2020 9:5 Article Number 1398

- [104] Deitelzweig S, Di Fusco M, Kang A i wsp. Real-world persistence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2021; 37(6):891-902
- [105] Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, Andrade JG, De Vera MA. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open.* 2020 Apr 8;10(4):e034778.
- [106] 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. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020 Mar;13(3):e005969.
- [107] Quirós López R, Formiga Pérez F, Beyer-Westendorf J. Adherence and persistence with direct oral anticoagulants by dose regimen: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2025 Apr;91(4):1096-1113.
- [108] 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
- [109] Sun Y, Liu X, Xu Y. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants compared with warfarin in Japanese patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020 Sep;58(3):381-399.
- [110] 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. *Heart Fail Rev.* 2020 Nov;25(6):957-964.
- [111] Cohen M., Spyropoulos A.C., Goodman S.G i wsp. Rivaroxaban Versus Apixaban: A Comparison Without a Simple Solution. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality and Outcomes* 2024 8:4 (321-328)

#### **BADANIA PIERWOTNE WYKLUCZONE**

- [112] Milling TJ Jr, Middeldorp S, Xu L i wsp. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation.* 2023 Mar 28;147(13):1026-1038.
- [113] Kyriakou E, Katogiannis K, Ikonomidis I i wsp. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Apixaban in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Dec;24(9\_suppl):194S-201S.
- [114] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03572972>
- [115] Lau W.C.Y., Torre C.O., Man K.K.C i wsp. Comparative Effectiveness and Safety between Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban among Patients with Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 2023 176:1 (1515-1524)
- [116] Deitelzweig S, Kang A, Jiang J, i wsp. Clinical Impact of Switching or Continuation of Apixaban or Rivaroxaban among Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *J Clin Med.* 2024 Feb 14;13(4):1073.
- [117] Grymonprez M, De Backer TL, Bertels X, i wsp. Long-term comparative effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Front. Pharmacol.* 2023; 14:1125576.
- [118] Graham DJ, Baro E, Zhang R, i wsp. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2019 May;132(5):596-604.e11.
- [119] Yamaji H, Murakami T, Hina K i wsp. Activated clotting time on the day of atrial fibrillation ablation for minimally interrupted and uninterrupted direct oral anticoagulation therapy: Sequential changes, differences among direct oral anticoagulants, and ablation safety outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019 Dec;30(12):2823-2833.
- [120] Birnie DH, Healey JS, Wells GA i wsp. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). *Eur Heart J.* 2018 Nov 21;39(44):3973-3979.
- [121] Marui N, Amano T, Inden Y, Murohara T. Impact of periprocedural anticoagulation therapy on the incidence of silent stroke after atrial fibrillation ablation in patients receiving direct oral anticoagulants: uninterrupted vs. interrupted by one dose strategy. *Europace.* 2019 Apr 1;21(4):590-597.
- [122] Birnie DH, Healey JS, Wells GA i wsp. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). *Eur Heart J.* 2018 Nov 21;39(44):3973-3979.
- [123] Idemoto Y, Miura SI, Norimatsu K i wsp. Evaluation of the antithrombotic abilities of non-vitamin K antagonist oral

- anticoagulants using the Total Thrombus-formation Analysis System®. Heart Vessels. 2017 Mar;32(3):309-316.
- [124] Shevelev VI, Kanorsky SG. COMPARATIVE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS AND WARFARIN IN PATIENTS WITH AGE-SPECIFIC NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION. Klinicheskaia meditsina, 2015, 93(7), 30-36
- [125] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06862726>
- [126] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05378035>
- [127] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05027061>
- [128] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03596502>
- [129] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03474757>
- [130] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04700826>
- [131] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04249401>
- [132] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04047654>
- [133] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04099238>
- [134] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04045665> <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-005022-18/DE>
- [135] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02286414>
- [136] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03968393> <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-001336-62/DK>
- [137] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03760874>
- [138] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02935855>
- [139] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02921126>
- [140] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02792335>
- [141] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02611635>
- [142] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02607371>
- [143] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004805-14/NL>
- [144] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04042155>
- [145] Huma H, Rawat A, Kaur M i wsp. Comparison of Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in Patients With Valvular Atrial Fibrillation: a Network Meta-Analysis of Randomized-Control Trials and Observational Studies. Cureus, 2024, 16(4), e57656.
- [146] Aldana-Bitar J, Moore J, Manubolu VS i wsp. Plaque Progression Differences Between Apixaban and Rivaroxaban in Patients With Atrial Fibrillation Measured With Cardiac Computed Tomography and Plaque Quantification. Am J Ther. 2023 Jul-Aug 01;30(4):e313-e320.
- [147] Yamaji H, Murakami T, Hina K, Higashiya S, Kawamura H, Murakami M, Kamikawa S, Komtasubara I, Kusachi S. Adequate Initial Heparin Dosage for Atrial Fibrillation Ablation in Patients Receiving Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. Clin Drug Investig. 2016 Oct;36(10):837-48.
- [148] Douketis JD, Li N, St John M I wsp. Perioperative management of direct oral anticoagulants in patients having a high-bleed-risk surgery or neuraxial procedure: the Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (PAUSE)-2 pilot randomized trial. J Thromb Haemost. 2025 Jul;23(7):2226-2234.
- [149] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06957366>
- [150] Ikami Y, Izumi D, Fujiki S, Sugiura H, Otsuki S, Suzuki N, Sakaguchi Y, Hakamata T, Hasegawa Y, Yagihara N, Iijima K, Tanaka T, Ishizawa M, Chinushi M, Minamino T, Inomata T. Differences in coagulation responses to vascular injury between uninterrupted dabigatran and apixaban: A clinical prospective randomized study. Heart Rhythm. 2025 Jan;22(1):21-28.
- [151] Veltkamp, Roland Naegel, Steffen I wsp. Direct oral anticoagulants versus no anticoagulation for the prevention of stroke in survivors of intracerebral haemorrhage with atrial fibrillation (PRESTIGE-AF): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet, Volume 405, Issue 10482, 927 - 936
- [152] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002176-41/DE> (PREvention of STroke in Intracerebral haemorrhage survivors with Atrial Fibrillation (PRESTIGE-AF))

## CZĘŚĆ OPISOWA

- [153] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365:981-992.
- [154] Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and efficacy of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation; The ARISTOTLE-J study. *Circ J.* 2011; 75:1852;1859.
- [155] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361:1139-1151.
- [156] Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G i wsp. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol.* 2007; 100:1419-1426.
- [157] Weitz JI, Connolly SJ, Patel I i wsp. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thrombosis and haemostasis.* 2010; 104(3):633-641.
- [158] Chung N, Jeon HK, Lien LM i wsp. Safety of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thrombosis and haemostasis.* 2011; 105(3):535-544.
- [159] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E i wsp. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369(22):2093-2104.
- [160] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C i wsp. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 364(9):806-817.
- [161] Hindricks G, Potpara T, Dagres N i wsp. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42(5):373-498.
- [162] <https://kardiologia.mp.pl/wytyczne/migotanie-przedsionkow/258837,postepowanie-w-migotaniu-przedsionkow-wytyczne-esc-2020> (listopad 2025).
- [163] Lopes RD, Heizer G, Aronson R i wsp. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019; 380:1509-1524.
- [164] Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C i wsp. Edoxaban versus vitamin K antagonist for atrial fibrillation after TAVR. *N Engl J Med.* 2021; 385:2150-2160.
- [165] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/> (listopad 2025).
- [166] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 roku, w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> (listopad 2025).
- [167] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
- [168] Wytyczne AOTMiT; [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (listopad 2025)
- [169] Collaboration Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [170] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (listopad 2025).
- [171] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt.* 2008.
- [172] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) dla apiksabanu opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.

- [173] <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.6.6> (listopad 2025).
- [174] <https://www.termedia.pl/Migotanie-przedsionkow-od-profilaktyki-przeciwwzakrzepowej-poprzez-skuteczne-leczenie-przeciwwkrzepliwie-do-powiklan-arytmii,98,27539,1,0.html> (listopad 2025).
- [175] Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J i wsp. Atrial high-rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the atrial diagnostics ancillary study of the MDe Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003; 107:1614-1619.
- [176] Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C i wsp. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a "real world" atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2012; 107: 584;589.
- [177] Charakterystyka Produktu Leczniczego Pradaxa®.
- [178] Charakterystyka Produktu Leczniczego Rixacam®.
- [179] Patel MR, Mahaffey KW, i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91.
- [180] [https://journals.viamedica.pl/kardiologia\\_polska/article/view/KP.a2022.0202](https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/KP.a2022.0202) (listopad 2025).
- [181] Schnabel RB, Yin X, Gona P i wsp. 50-year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015; 386:154-162.
- [182] van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC i wsp. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988; 19:604607.
- [183] Gage BF, Waterman AD, Shannon W i wsp. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation *JAMA.* 2001; 285(22):2864-2870. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/193912>
- [184] January CT, Wann LS, Calkins H i wsp. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019; 140(2):e125-e151.
- [185] Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL i wsp. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024; 149(1):1-156.
- [186] Andrade JG, Aguilar M, Atzema C i wsp. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. 2020; 36(12):1847-1948.
- [187] Steffel J, Collins R, Antz M i wsp. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation *Europace.* 2021 ;23(10):1612-1676.
- [188] 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (*European Heart Journal*; 2024 — doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176) – polskie tłumaczenie wytycznych: Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków opracowane we współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS). Z E S Z Y T Y E D U K A C Y J N E . K A R D I O L O G I A P O L S K A 2 ę 3 / 2 0 2 4.
- [189] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r> (listopad 2025)
- [190] Piasecki A. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) in nonvalvular atrial fibrillation – in-group comparison. *Biul. Wydz. Farm. WUM* 2022, 1(1): 26-31.

## 12. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

### Spis tabel

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Podsumowanie skuteczności klinicznej apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka na podstawie meta-analiz/NMA [2], [3], [5].....     | 13 |
| Tabela 2. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2]. ....                                                                                                                                                                                   | 13 |
| Tabela 3. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [3]. ....                                                                                                                                                          | 13 |
| Tabela 4. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [5]. ....                                                                                                                                                          | 14 |
| Tabela 5. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - na podstawie meta-analiz/NMA. .... | 14 |
| Tabela 6. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2]. ....                                                                                                                                                                                   | 15 |
| Tabela 7. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów profilu bezpieczeństwa [3].....                                                                                                                                                            | 15 |
| Tabela 8. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień [5].....                                                                                                                                                                    | 15 |
| Tabela 9. Podsumowanie skuteczności klinicznej apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - na podstawie meta-analiz/NMA.....          | 16 |
| Tabela 10. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu [2].....                                                                                                                                                                                            | 16 |
| Tabela 11. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [3].....                                                                                                                                                                   | 17 |
| Tabela 12. Ranking bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [5]. ....                                                                                                                                                          | 17 |
| Tabela 13. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - na podstawie meta-analiz/NMA. ....                         | 17 |
| Tabela 14. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu [2].....                                                                                                                                                                                            | 18 |
| Tabela 15. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów profilu bezpieczeństwa [3].....                                                                                                                                                                    | 18 |
| Tabela 16. Ranking bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień [5].....                                                                                                                                                                    | 18 |
| Tabela 17. Podsumowanie skuteczności praktycznej apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. ....                                                                                     | 19 |
| Tabela 18. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. ....                                                                                       | 20 |
| Tabela 19. Zestawienie skuteczności praktycznej apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. ....                                                                                               | 21 |
| Tabela 20. Zestawienie profilu bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. ....                                                                                                 | 22 |
| Tabela 21. Porównanie skuteczności apiksabanu względem rywaroksabanu w bezpośrednim porównaniu w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych ablacji [1].....                                                                                                                               | 25 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 22. Zestawienie refundowanych w Polsce produktów leczniczych zawierających eteksylan dabigatranu lub rywaroksaban, w prewencji udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków (listopad 2025) [199].....                                                                                                                                                                          | 42 |
| Tabela 23. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania apiksabanu (produkt leczniczy Apixaban Adamed®) w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka..... | 47 |
| Tabela 24. Opis metodyki meta-analizy Zhang i wsp. 2021 [2]. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 51 |
| Tabela 25. Opis metodyki NMA Antza i wsp. 2019 [3]. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 53 |
| Tabela 26. Opis metodyki meta-analizy Hill i wsp. 2020 [4]. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 54 |
| Tabela 27. Opis metodyki meta-analizy Mai i wsp. 2025 [5]. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 55 |
| Tabela 28. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza z porównaniem pośrednim [2].....                                                                                                                        | 57 |
| Tabela 29. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2].....                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 58 |
| Tabela 30. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [3]. ....                                                                                                                                      | 58 |
| Tabela 31. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [3]. ....                                                                                                                                                                                                                                                              | 58 |
| Tabela 32. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [5].....                                                                                                                                                      | 59 |
| Tabela 33. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [5]. ....                                                                                                                                                                                                                                                              | 60 |
| Tabela 34. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza z porównaniem pośrednim [2].....                                                                                                                        | 61 |
| Tabela 35. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2].....                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 61 |
| Tabela 36. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [3]. ....                                                                                                                                      | 62 |
| Tabela 37. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów profilu bezpieczeństwa [3].....                                                                                                                                                                                                                                                                | 62 |
| Tabela 38. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [5].....                                                                                                                                                      | 63 |
| Tabela 39. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień [5].....                                                                                                                                                                                                                                                                        | 63 |
| Tabela 40. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza z porównaniem pośrednim [2]. ....                                                                                                                                | 64 |
| Tabela 41. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla rywaroksabanu i apiksabanu [2].....                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 65 |
| Tabela 42. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [3]. ....                                                                                                                                               | 65 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 43. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - wyniki meta-analiz sieciowych [4].         | 66 |
| Tabela 44. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - wyniki meta-analiz sieciowych [4].         | 66 |
| Tabela 45. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [3].                                                                                                                                         | 67 |
| Tabela 46. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [5].                                | 68 |
| Tabela 47. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [5].                                                                                                                                         | 68 |
| Tabela 48. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza z porównaniem pośrednim [2].  | 69 |
| Tabela 49. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - wyniki meta-analiz sieciowych [4].         | 69 |
| Tabela 50. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - wyniki meta-analiz sieciowych [4].         | 70 |
| Tabela 51. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla rywaroksabanu i apiksabanu [2].                                                                                                                                                                  | 71 |
| Tabela 52. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [3]. | 71 |
| Tabela 53. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka - meta-analiza sieciowa [5].                                | 71 |
| Tabela 54. Ranking bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień [5].                                                                                                                                          | 72 |
| Tabela 55. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów profilu bezpieczeństwa [3].                                                                                                                                          | 72 |
| Tabela 56. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka [2], [3], [5].                      | 73 |
| Tabela 57. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2].                                                                                                                                                         | 74 |
| Tabela 58. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [3].                                                                                                                                | 74 |
| Tabela 59. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [5].                                                                                                                                | 75 |
| Tabela 60. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka.                    | 75 |
| Tabela 61. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2].                                                                                                                                                         | 75 |
| Tabela 62. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do parametrów profilu bezpieczeństwa [3].                                                                                                                                 | 76 |
| Tabela 63. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień [5].                                                                                                                                         | 76 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 64. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka [2], [3], [5].                 | 76 |
| Tabela 65. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu [2].                                                                                                                                                                    | 77 |
| Tabela 66. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [3].                                                                                                                                           | 77 |
| Tabela 67. Ranking bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów skuteczności klinicznej [5].                                                                                                                                   | 78 |
| Tabela 68. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka [2], [3], [5].                                 | 78 |
| Tabela 69. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu [2].                                                                                                                                                                    | 79 |
| Tabela 70. Ranking bycia najlepszą terapią dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do parametrów profilu bezpieczeństwa [3].                                                                                                                                            | 79 |
| Tabela 71. Ranking bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i rywaroksabanu w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień [5].                                                                                                                                            | 79 |
| Tabela 72. Opis metodyki meta-analizy Chan i wsp. 2024 [6].                                                                                                                                                                                                                  | 80 |
| Tabela 73. Opis metodyki meta-analizy Bortman i wsp. 2022 [7].                                                                                                                                                                                                               | 81 |
| Tabela 74. Opis metodyki meta-analizy Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [8].                                                                                                                                                                                                 | 82 |
| Tabela 75. Opis metodyki meta-analizy Mamas i wsp. 2022 [9].                                                                                                                                                                                                                 | 83 |
| Tabela 76. Opis metodyki meta-analizy Buckley i wsp. 2022 [10].                                                                                                                                                                                                              | 84 |
| Tabela 77. Opis metodyki meta-analizy Liu i wsp. 2021 [11].                                                                                                                                                                                                                  | 85 |
| Tabela 78. Opis metodyki meta-analizy Zhu i wsp. 2021 [12].                                                                                                                                                                                                                  | 86 |
| Tabela 79. Opis metodyki meta-analizy Menichelli i wsp. 2021 [13].                                                                                                                                                                                                           | 87 |
| Tabela 80. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie [2].                                               | 90 |
| Tabela 81. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2].                                                                                                                                                           | 91 |
| Tabela 82. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, wyniki meta-analizy sieciowej [6].                                          | 91 |
| Tabela 83. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [7].                                                                         | 92 |
| Tabela 84. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie; łącznie dla zastosowanych dawek [8].              | 92 |
| Tabela 85. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie; dla wyższej zarejestrowanej dawki apiksabanu [8]. | 93 |
| Tabela 86. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [10].                                                                        | 93 |
| Tabela 87. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [11].                                                                        | 94 |
| Tabela 88. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [12].                                                                        | 95 |
| Tabela 89. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie oraz meta-analiza sieciowa [13].                   | 95 |
| Tabela 90. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie [2].                                                | 96 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 91. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla apiksabanu i eteksylanu dabigatranu [2].                                                                                                                                                                                | 97  |
| Tabela 92. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - wyniki meta-analizy sieciowej [6].                                                               | 97  |
| Tabela 93. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [7].                                                                                               | 97  |
| Tabela 94. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie; łącznie dla zastosowanych dawek [8].                                    | 98  |
| Tabela 95. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie; z uwzględnieniem wyższej zarejestrowanej dawki apiksabanu [8].          | 98  |
| Tabela 96. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [10].                                                                                              | 98  |
| Tabela 97. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [11].                                                                                              | 99  |
| Tabela 98. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [12].                                                                                              | 100 |
| Tabela 99. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [13].                                                                                              | 100 |
| Tabela 100. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - porównanie bezpośrednie [2].                                                            | 103 |
| Tabela 101. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla rywaroksabanu i apiksabanu [2].                                                                                                                                                                                        | 103 |
| Tabela 102. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - wyniki meta-analizy sieciowej [6].                                                                      | 104 |
| Tabela 103. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [7].                                                                                                      | 104 |
| Tabela 104. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie; łącznie dla zastosowanych dawek [8].                                           | 104 |
| Tabela 105. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie; z uwzględnieniem wyższej zarejestrowanej dawki apiksabanu [8].                 | 105 |
| Tabela 106. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - wyniki meta-analizy [9].                                                                                | 105 |
| Tabela 107. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [10].                                                                                                     | 106 |
| Tabela 108. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [11].                                                                                                     | 106 |
| Tabela 109. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [12].                                                                                                     | 107 |
| Tabela 110. Skuteczność praktyczna rywaroksabanu w porównaniu do apiksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie oraz meta-analiza sieciowa [13].                                                | 107 |
| Tabela 111. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - wyniki zidentyfikowanych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej [4]. | 108 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 112. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - wyniki zidentyfikowanych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej [4].                                                                                        | 108 |
| Tabela 113. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - porównanie bezpośrednie [2].                                                                                                                                                    | 109 |
| Tabela 114. Ranking prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią (SUCRA) dla rywaroksabanu i apiksabanu [2].                                                                                                                                                                                                                                                                               | 109 |
| Tabela 115. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - wyniki meta-analizy sieciowej [6].                                                                                                                                                              | 110 |
| Tabela 116. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [7].                                                                                                                                                                                              | 110 |
| Tabela 117. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków; łącznie dla zastosowanych dawek [8].                                                                                                                                                             | 111 |
| Tabela 118. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - wyniki meta-analizy [9].                                                                                                                                                                        | 111 |
| Tabela 119. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [10].                                                                                                                                                                                             | 111 |
| Tabela 120. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [11].                                                                                                                                                                                             | 112 |
| Tabela 121. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [12].                                                                                                                                                                                             | 113 |
| Tabela 122. Profil bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu do apiksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków - porównanie bezpośrednie oraz meta-analiza sieciowa [13].                                                                                                                                        | 113 |
| Tabela 123. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - wyniki zidentyfikowanych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej [4].                                                                                         | 114 |
| Tabela 124. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową - wyniki zidentyfikowanych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej [4].                                                                                         | 114 |
| Tabela 125. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.                                                                                                                                                                                        | 115 |
| Tabela 126. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do eteksylanu dabigatranu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.                                                                                                                                                                                         | 116 |
| Tabela 127. Skuteczność praktyczna apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.                                                                                                                                                                                                 | 117 |
| Tabela 128. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.                                                                                                                                                                                                  | 118 |
| Tabela 129. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban) w analizowanym wskazaniu.                                                                                                                           | 157 |
| Tabela 130. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> dotyczących zastosowania produktu leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban) i komparatorów w analizowanym wskazaniu (data ostatniego wyszukiwania: 5.11.2025 roku).                                                | 159 |
| Tabela 131. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dotyczących zastosowania apiksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka (data ostatniego wyszukiwania: 05.11.2025 roku). | 161 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 132. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 169 |
| Tabela 133. Charakterystyka badań randomizowanych dotyczących zastosowania apiksabanu w porównaniu do komparatorów profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. ....                                                                                                                                  | 171 |
| Tabela 134. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Yoshimura i wsp. 2017 [1] (z uwagi na cel analizy klinicznej przedstawiono jedynie charakterystykę pacjentów, zrandomizowanych do stosowania apiksabanu i rywaroksabanu.....                                                                                                                   | 174 |
| Tabela 135. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do meta-analizy Zhang i wsp. 2021 [2].....                                                                                                                                                                                                                                                                 | 176 |
| Tabela 136. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do meta-analizy Antza i wsp. 2019 [3].....                                                                                                                                                                                                                                                                 | 177 |
| Tabela 137. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do meta-analizy Mai i wsp. 2025 [5].....                                                                                                                                                                                                                                                                   | 178 |
| Tabela 138. Porównanie skuteczności apiksabanu względem rywaroksabanu w bezpośrednim porównaniu w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych ablacji [1]. ....                                                                                                                                                                                                        | 181 |
| Tabela 139. Porównanie skuteczności apiksabanu względem rywaroksabanu w bezpośrednim porównaniu w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych ablacji – bezobjawowa zatorowość mózgowa w zależności od godziny rozpoczęcia zabiegu [1].....                                                                                                                            | 181 |
| Tabela 140. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych w toku/ których wyniki nie zostały opublikowane, dotyczących zastosowania apiksabanu w porównaniu do komparatorów, w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków. ....                                                                                                 | 183 |
| Tabela 141. Zestawienia działań niepożądanych podczas stosowania apiksabanu w zarejestrowanych wskazaniach [21].....                                                                                                                                                                                                                                                                | 189 |
| Tabela 142. Zdarzenia niepożądane występujące podczas stosowania apiksabanu zgłoszone do <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> i WHO (stan na listopad 2025) [22]. ....                                                                                                                                                                                                 | 204 |
| Tabela 143. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (meta-analiz sieciowych i meta-analiz z przeglądem systematycznym), uwzględniających dane dotyczące dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa apiksabanu.....                                                                                                                                                          | 207 |
| Tabela 144. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (meta-analiz sieciowych i meta-analiz z przeglądem systematycznym), uwzględniających dane dotyczące zastosowania apiksabanu w porównaniu do komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w wyodrębnionych subpopulacjach pacjentów. .... | 219 |
| Tabela 145. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Yoshimura i wsp. 2017 [1].....                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 229 |
| Tabela 146. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 230 |
| Tabela 147. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 234 |
| Tabela 148. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 239 |
| Tabela 149. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 244 |
| Tabela 150. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 249 |
| Tabela 151. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 253 |
| Tabela 152. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 257 |
| Tabela 153. Klasyfikacja doniesień naukowych*. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 263 |
| Tabela 154. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [171].....                                                                                                                                                                                                                                                                           | 263 |
| Tabela 155. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [172]. ....                                                                                                                                                                                                                                                                        | 264 |
| Tabela 156. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....                                                                                                                                                                                                                                                 | 264 |
| Tabela 157. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [169].....                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 265 |
| Tabela 158. Formularz ekstrakcji danych z badań. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 267 |
| Tabela 159. Skala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC wykorzystywana do oceny ryzyka udaru niedokrwienności mózgu u chorych z migotaniem przedsionków [162].....                                                                                                                                                                                                                 | 268 |
| Tabela 160. Skala CHADS <sub>2</sub> wykorzystywana do oceny ryzyka udaru niedokrwienności mózgu u chorych z migotaniem przedsionków [193].....                                                                                                                                                                                                                                     | 268 |
| Tabela 161. Skala HAS-BLED do oceny ryzyka krwawienia u chorych z migotaniem przedsionków^ [161].....                                                                                                                                                                                                                                                                               | 269 |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Tabela 162. Zmodyfikowana skala Rankin [192]..... 269

## Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej/ praktycznej i profilu bezpieczeństwa) apiksabanu względem komparatorów stosowanego w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków..... 163

Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej/ praktycznej i profilu bezpieczeństwa) apiksabanu względem komparatorów stosowanego w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków..... 165

## 13. ANEKS

### 13.1. PRZEGŁĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) stosowanego w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [165] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań [166]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (■■■■■■■■■■), ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej - ■■■■■■■■■■). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono 5.11.2025 roku.

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

Z uwagi na bardzo dużą liczbę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, zdecydowano o zawężeniu wyszukiwania opracowań wtórnych do meta-analiz i przeglądów systematycznych, zastosowano też ograniczenie dotyczące przedziału czasowego objętego wyszukiwaniem: dla opracowań wtórnych od dnia 01.01.2020 do 5.11.2025. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem dla badań pierwotnych (randomizowanych) nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

### 13.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych z meta-analizami/NMA, raportów HTA) oraz pierwotnych badań klinicznych (randomizowanych).

W czasie przeszukiwania zastosowano słowa kluczowe dla problemu zdrowotnego, interwencji wnioskowanej oraz komparatorów.

**Tabela 129. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban) w analizowanym wskazaniu.**

| Słowa kluczowe                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Problem zdrowotny (populacja)</b>                                             | <i>Atrial Fibrillation OR Atrial Fibrillations OR Fibrillation, Atrial OR Fibrillations, Atrial OR Auricular Fibrillation OR Auricular Fibrillations OR Fibrillation, Auricular OR Fibrillations, Auricular OR Persistent Atrial Fibrillation OR Atrial Fibrillation, Persistent OR Atrial Fibrillations, Persistent OR Fibrillation, Persistent Atrial OR Fibrillations, Persistent Atrial OR Persistent Atrial Fibrillations OR Familial Atrial Fibrillation OR Atrial Fibrillation, Familial OR Atrial Fibrillations, Familial OR Familial Atrial Fibrillations OR Fibrillation, Familial Atrial OR Fibrillations, Familial Atrial OR Paroxysmal Atrial Fibrillation OR Atrial Fibrillation, Paroxysmal OR Atrial Fibrillations, Paroxysmal OR Fibrillation, Paroxysmal Atrial OR Fibrillations, Paroxysmal Atrial OR Paroxysmal Atrial Fibrillations</i> |
| AND                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Interwencja wnioskowana: - apiksaban (produkt leczniczy Apixaban Adamed®)</b> | <i>Apixaban OR Eliquis OR Apixaban Adamed OR BMS 562247 OR BMS-562247 OR BMS562247 OR BMS-562247-01</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| AND                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Komparator – eteksylan dabigatranu</b>                                        | <i>Dabigatran OR Dabigatran Etexilate OR Pradaxa OR BIBR 1048 OR Dabigatran Etexilate Mesylate</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Komparator- rywaroksaban</b>                                                  | <i>Rivaroxaban OR Xarelto OR Rixacam OR BAY 59-7939 OR BAY 59 7939 OR BAY 597939</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| AND                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Punkty końcowe</b>                                                            | <i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych; pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| AND                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Metody badania [opracowania (badania) wtórne]</b>                             | <i>baza Pubmed: Humans, Systematic review, meta-analysis; baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, systematic reviews, meta-analysis; baza Cochrane: Cochrane reviews, Word variations have been searched</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Metody badania [pierwotne badania kliniczne]</b>                              | <i>baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, AND (random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR allocated OR allocation); b</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| Słowa kluczowe |                                                                                                           |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | <i>aza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched.</i> |
| AND            |                                                                                                           |
| <b>Język</b>   | <i>English, Polish</i>                                                                                    |

W wyniku wstępnego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano bardzo dużą ilość opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań dotyczących stosowania apiksabanu we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym, zdecydowano o zastosowaniu kryteriów, pozwalających na pełną i aktualną ocenę zarówno efektywności klinicznej jak i praktycznej apiksabanu w porównaniu do komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.

W pierwszej kolejności, w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania randomizowane, w których apiksaban stosowany we wnioskowanym wskazaniu porównywany był z komparatorami.

Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych pozwalających na porównanie apiksabanu z eteksylanem dabigatranu oraz odnalezienie jednego badania RCT uwzględniającego porównania apiksabanu z rywaroksabanem, które cechowało się licznymi ograniczeniami [1], w analizie uwzględniono wszystkie meta-analizy sieciowe (NMA) i meta-analizy z przeglądem systematycznym z ostatnich 5 lat oparte na wynikach badań RCT (efektywność kliniczna), w których oceniano apiksaban w porównaniu do komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową w populacji ogólnej, jak również w subpopulacjach, które stanowią czynniki ryzyka wystąpienia udaru tj.: niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, podeszły wiek, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [21].

Dodatkowo, w niniejszej analizie uwzględniono:

- wszystkie meta-analizy sieciowe (NMA) i meta-analizy z przeglądem systematycznym z ostatnich 5 lat oparte na wynikach badań obserwacyjnych (efektywność praktyczna), w których oceniano apiksaban w porównaniu do komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową w populacji ogólnej, jak również w subpopulacjach, które stanowią czynniki ryzyka wystąpienia udaru tj.: niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, podeszły wiek, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [21];
- wszystkie meta-analizy sieciowe (NMA) i meta-analizy z przeglądem systematycznym z ostatnich 3 lat, w których oceniano tylko profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków

niezwiązanym z wadą zastawkową (z uwagi na bardzo dobrze przebadany w dużych grupach chorych i udokumentowany w różnych wskazaniach profil bezpieczeństwa apiksabanu zastosowano limit dla ostatnich 3 lat);

- dodatkowe publikacje dotyczące oceny bezpieczeństwa apiksabanu;
- randomizowane badania nieopublikowane/w toku, uwzględniające porównanie apiksabanu z komparatorami.

Szczegółowe wyjaśnienie kryteriów włączenia/ wykluczenia opracowań wtórnych/ badań pierwotnych, zostały opisane w rozdziale 13.2.

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 130. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane dotyczących zastosowania produktu leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban) i komparatorów w analizowanym wskazaniu (data ostatniego wyszukiwania: 5.11.2025 roku).**

| Zapytanie                     | Słowa kluczowe/ deskryptory                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wynik               |                     |                                     |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------------|
|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | PubMed <sup>1</sup> | Embase <sup>2</sup> | Cochrane <sup>3</sup><br>[all text] |
| Problem zdrowotny (populacja) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                     |                     |                                     |
| #1                            | <i>Atrial Fibrillation OR Atrial Fibrillations OR Fibrillation, Atrial OR Fibrillations, Atrial<sup>1, 3</sup></i><br><br><i>'atrial fibrillation'/exp OR 'atrial fibrillation' OR (atrial AND ('fibrillation'/exp OR fibrillation)) OR 'atrial fibrillations' OR (atrial AND fibrillations) OR 'fibrillation, atrial' OR (fibrillation, AND atrial) OR 'fibrillations, atrial' OR (fibrillations, AND atrial)<sup>2</sup></i>                                                                                                            | 125 857             | 284 227             | 18 219                              |
| #2                            | <i>Auricular Fibrillation OR Auricular Fibrillations OR Fibrillation, Auricular OR Fibrillations, Auricular<sup>1, 3</sup></i><br><br><i>auricular AND fibrillation OR (auricular AND fibrillations) OR (fibrillation, AND auricular) OR (fibrillations, AND auricular)<sup>2</sup></i>                                                                                                                                                                                                                                                   | 125 972             | 2 722               | 113                                 |
| #3                            | <i>Persistent Atrial Fibrillation OR Atrial Fibrillation, Persistent OR Atrial Fibrillations, Persistent OR Fibrillation, Persistent Atrial OR Fibrillations, Persistent Atrial OR Persistent Atrial Fibrillations<sup>1, 3</sup></i><br><br><i>persistent AND atrial AND fibrillation OR (atrial AND fibrillation, AND persistent) OR (atrial AND fibrillations, AND persistent) OR (fibrillation, AND persistent AND atrial) OR (fibrillations, AND persistent AND atrial) OR (persistent AND atrial AND fibrillations)<sup>2</sup></i> | 125 805             | 24 135              | 2 488                               |
| #4                            | <i>Familial Atrial Fibrillation OR Atrial Fibrillation, Familial OR Atrial Fibrillations, Familial OR Familial Atrial Fibrillations OR Fibrillation, Familial Atrial OR Fibrillations, Familial Atrial<sup>1, 3</sup></i><br><br><i>familial AND atrial AND fibrillation OR (atrial AND fibrillation, AND familial) OR (atrial AND fibrillations, AND familial) OR (familial AND atrial AND fibrillations) OR (fibrillation, AND familial AND atrial) OR (fibrillations, AND familial AND atrial)<sup>2</sup></i>                         | 125 803             | 1 725               | 34                                  |
| #5                            | <i>Paroxysmal Atrial Fibrillation OR Atrial Fibrillation, Paroxysmal OR Atrial Fibrillations, Paroxysmal OR Fibrillation, Paroxysmal Atrial OR Fibrillations, Paroxysmal Atrial OR Paroxysmal Atrial Fibrillations<sup>1, 3</sup></i><br><br><i>paroxysmal AND atrial AND fibrillation OR (atrial AND fibrillation, AND paroxysmal) OR (atrial AND fibrillations, AND paroxysmal) OR</i>                                                                                                                                                  | 125 806             | 32 820              | 2 857                               |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Zapytanie                                    | Słowa kluczowe/ deskryptory                                                                                                                                                                                                                                                                         | Wynik               |                     |                                     |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------------|
|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | PubMed <sup>1</sup> | Embase <sup>2</sup> | Cochrane <sup>3</sup><br>[all text] |
|                                              | <i>(fibrillation, AND paroxysmal AND atrial) OR (fibrillations, AND paroxysmal AND atrial) OR (paroxysmal AND atrial AND fibrillations)<sup>2</sup></i>                                                                                                                                             |                     |                     |                                     |
| <b>#6</b>                                    | <b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>126 027</b>      | <b>284 385</b>      | <b>18 225</b>                       |
| <b>Interwencja wnioskowana</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                     |                     |                                     |
| <b>#7</b>                                    | <i>Apixaban OR Eliquis OR Apixaban Adamed<sup>1, 3</sup></i><br><i>'apixaban'/exp OR apixaban OR 'eliquis'/exp OR eliquis OR 'apixaban adamed' OR (('apixaban'/exp OR apixaban) AND adamed)<sup>2</sup></i>                                                                                         | 6 779               | 28 275              | 1 500                               |
| <b>#8</b>                                    | <i>BMS 562247 OR BMS-562247 OR BMS562247 OR BMS-562247-01<sup>1</sup></i><br><i>bms AND 562247 OR 'bms 562247'/exp OR 'bms 562247' OR 'bms562247'/exp OR bms562247 OR 'bms 562247 011'<sup>1, 2</sup></i><br><i>BMS 562247 OR BMS 562247 OR BMS562247 OR BMS 562247 01<sup>3</sup></i>              | 6 705               | 27 394              | 40                                  |
| <b>#9</b>                                    | <b>#7 OR #8</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>6 779</b>        | <b>28 275</b>       | <b>1 502</b>                        |
| <b>Komparator 1 – rywaroksaban</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                     |                     |                                     |
| <b>#10</b>                                   | <i>Rivaroxaban OR Xarelto OR Rixacam<sup>1, 3</sup></i><br><i>'rivaroxaban'/exp OR rivaroxaban OR 'xarelto'/exp OR xarelto OR rixacam<sup>2</sup></i>                                                                                                                                               | 9 675               | 35 693              | 2 607                               |
| <b>#11</b>                                   | <i>BAY 59-7939 OR BAY 59 7939 OR BAY 597939<sup>1, 3</sup></i><br><i>BAY 59-7939 OR (BAY 59 7939) OR (BAY 597939)<sup>2</sup></i><br><i>BAY 59 7939 OR BAY 59 7939 OR BAY 597939<sup>3</sup></i>                                                                                                    | 9 662               | 217                 | 101                                 |
| <b>#12</b>                                   | <b>#10 OR #11</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>9 677</b>        | <b>35 694</b>       | <b>2 621</b>                        |
| <b>Komparator 2 – dabigatran</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                     |                     |                                     |
| <b>#13</b>                                   | <i>Dabigatran OR Dabigatran Etxilate OR Pradaxa<sup>1, 3</sup></i><br><i>'dabigatran'/exp OR dabigatran OR 'dabigatran etxilate'/exp OR 'dabigatran etxilate' OR (('dabigatran'/exp OR dabigatran) AND etxilate) OR 'pradaxa'/exp OR pradaxa<sup>2</sup></i>                                        | 7 283               | 25 317              | 1 312                               |
| <b>#14</b>                                   | <i>BIBR 1048 OR Dabigatran Etxilate Mesylate<sup>1, 3</sup></i><br><i>'bibr 1048'/exp OR 'bibr 1048' OR (bibr AND 1048) OR 'dabigatran etxilate mesylate'/exp OR 'dabigatran etxilate mesylate' OR (('dabigatran'/exp OR dabigatran) AND etxilate AND ('mesylate'/exp OR mesylate))<sup>2</sup></i> | 7 274               | 4 050               | 63                                  |
| <b>#15</b>                                   | <b>#13 OR #14</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>7 284</b>        | <b>25 317</b>       | <b>1 318</b>                        |
| <b>Interwencja + komparatory</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                     |                     |                                     |
| <b>#16</b>                                   | <b>#12 OR #15</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 12 935              | 44 451              | 3 450                               |
| <b>#17</b>                                   | <b>#9 AND #16</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>4 421</b>        | <b>18 636</b>       | <b>549</b>                          |
| <b>Interwencja + komparatory + populacja</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                     |                     |                                     |
| <b>#18</b>                                   | <b>#6 AND #17</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>2 350</b>        | <b>9 856</b>        | <b>289</b>                          |
| <b>Opracowania wtórne</b>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                     |                     |                                     |
| <b>#19</b>                                   | <b>18*</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 209                 | 420                 | 35                                  |
| <b>#20</b>                                   | <b>19^</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 208                 | 410                 | -                                   |
| <b>#21</b>                                   | <b>20^^</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>100</b>          | <b>211</b>          | <b>22</b>                           |
| <b>Badania pierwotne</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                     |                     |                                     |
| <b>#22</b>                                   | <b>18**</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>51</b>           | <b>1963</b>         | <b>249</b>                          |
| <b>#23</b>                                   | <b>22^</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>49</b>           | <b>1 915</b>        | <b>-</b>                            |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



\*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;

\*\*zastosowane filtry dla badań randomizowanych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, AND (random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR allocated OR allocation); baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched.

^ język: English, polish.

^^przedział czasowy: od 01.01.2020.

### 13.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących zastosowania apiksabanu. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych następujących organizacji: *European Society of Cardiology* i *American Heart Association*. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

**Tabela 131. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dotyczących zastosowania apiksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka (data ostatniego wyszukiwania: 5.11.2025 roku).**

| Baza                                                                                                    | Zapytanie | Słowa kluczowe               | Wynik      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------|------------|
| <b>Opracowania wtórne</b>                                                                               |           |                              |            |
| <i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>                                                | #1        | <i>Apixaban</i>              | <b>42</b>  |
| <i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>                                                       | #1        | <i>Apixaban</i> <sup>^</sup> | <b>0</b>   |
| <i>European Medicines Agency (EMA)</i>                                                                  | #1        | <i>Apixaban</i>              | <b>49</b>  |
| <i>Food and Drug Administration (FDA)</i>                                                               | #1        | <i>Apixaban</i>              | <b>101</b> |
| <i>Health Canada (HC)</i>                                                                               | #1        | <i>Apixaban</i>              | <b>67</b>  |
| <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>                      | #1        | <i>Apixaban</i>              | <b>0</b>   |
| <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>                         | #1        | <i>Apixaban</i>              | <b>46</b>  |
| <i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>                                     | #1        | <i>Apixaban</i>              | <b>24</b>  |
| <i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>         | #1        | <i>Apixaban</i>              | <b>3</b>   |
| <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>                                                       | #1        | <i>Apixaban</i>              | <b>1</b>   |
| <i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>                                        | #1        | <i>Apixaban</i>              | <b>0</b>   |
| <i>The Uppsala Monitoring Centre</i>                                                                    | #1        | <i>Apixaban</i>              | <b>98</b>  |
| <b>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB)</b> | #1        | <i>Apiksaban</i>             | <b>1</b>   |
|                                                                                                         | #2        | <i>Apixaban</i>              | <b>0</b>   |
|                                                                                                         | #3        | <i>Eliquis</i>               | <b>0</b>   |
| <b>Badania pierwotne</b>                                                                                |           |                              |            |

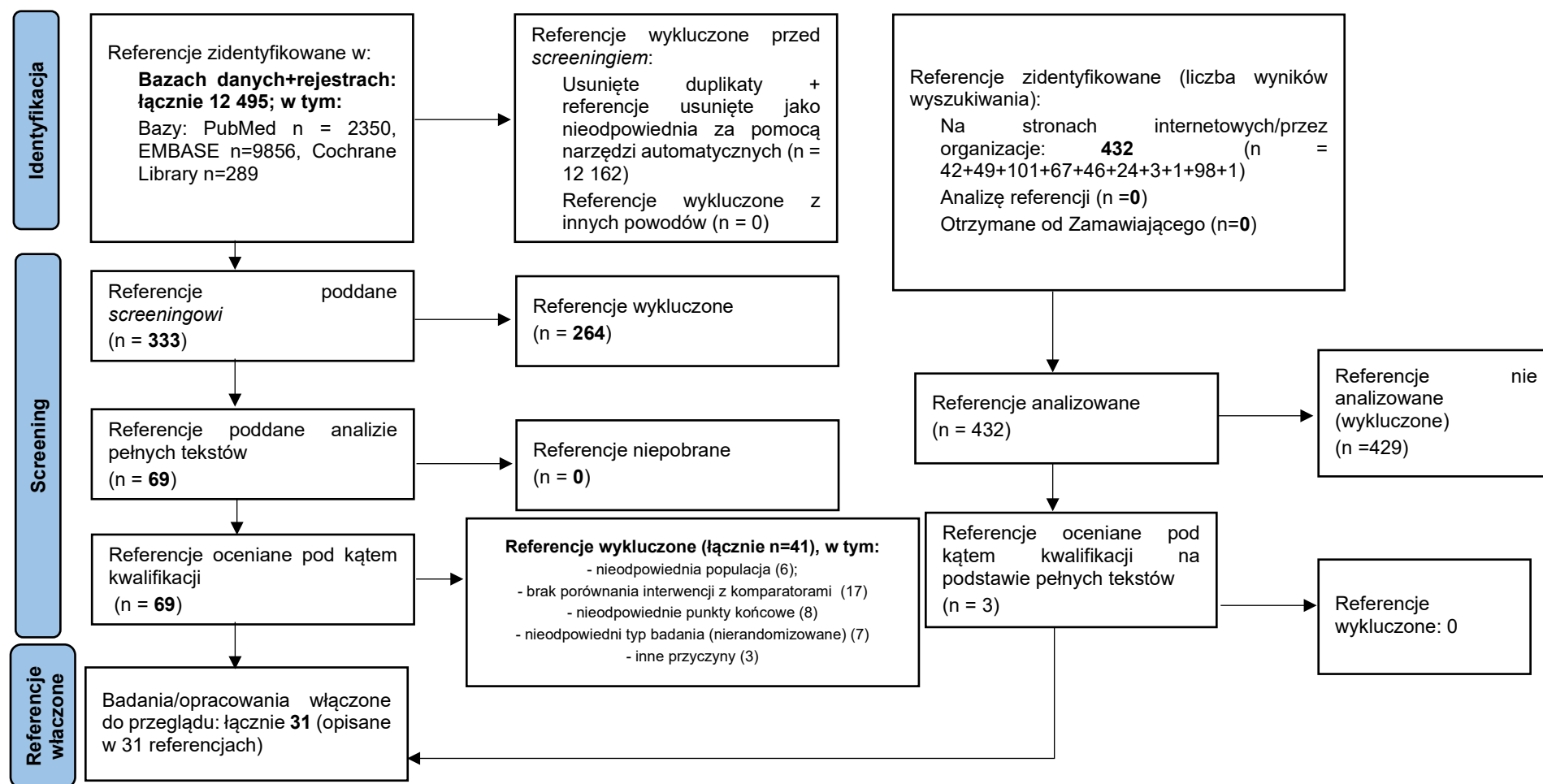
| Baza                                                                                                            | Zapytanie | Słowa kluczowe                                                      | Wynik      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------|------------|
| Trip database; <a href="https://www.tripdatabase.com/">https://www.tripdatabase.com/</a>                        | #1        | Apixaban AND (rivaroxaban OR dabigatran) AND (Atrial Fibrillation)  | 1156       |
|                                                                                                                 | #2        | Apixaban AND (rivaroxaban OR dabigatran) AND (Atrial Fibrillation)^ | <b>418</b> |
| Clinicaltrials.gov; <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>                       | #1        | Apixaban and Atrial Fibrillation                                    | 91         |
|                                                                                                                 | #2        | Apixaban AND (rivaroxaban OR dabigatran) AND (Atrial Fibrillation)  | <b>30</b>  |
| EU Clinical Trials Register; <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/">www.clinicaltrialsregister.eu/</a> | #1        | Apixaban and Atrial Fibrillation                                    | 35         |
|                                                                                                                 | #2        | Apixaban AND (rivaroxaban OR dabigatran) AND (Atrial Fibrillation)  | <b>16</b>  |
| European Society of Cardiology; <a href="https://www.escardio.org/">https://www.escardio.org/</a>               | #1        | Apixaban                                                            | <b>4</b>   |
| European Stroke Organisation; <a href="https://eso-stroke.org/">https://eso-stroke.org/</a>                     | #1        | Apixaban                                                            | <b>19</b>  |
| American Heart Association; <a href="https://www.heart.org/en/">https://www.heart.org/en/</a>                   | #1        | Apixaban                                                            | <b>20</b>  |
| American Stroke Association; <a href="https://www.stroke.org/en/">https://www.stroke.org/en/</a>                | #1        | Apixaban                                                            | <b>1</b>   |

^zastosowano ograniczenie do publikacji z lat 2020-2025.

**Podsumowanie:** W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

### 13.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) przeanalizowanych pod kątem zawarcia danych dotyczących efektywności klinicznej apiksabanu, w rozpatrywanej populacji pacjentów z migotaniem przedsionków. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline*; dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych).

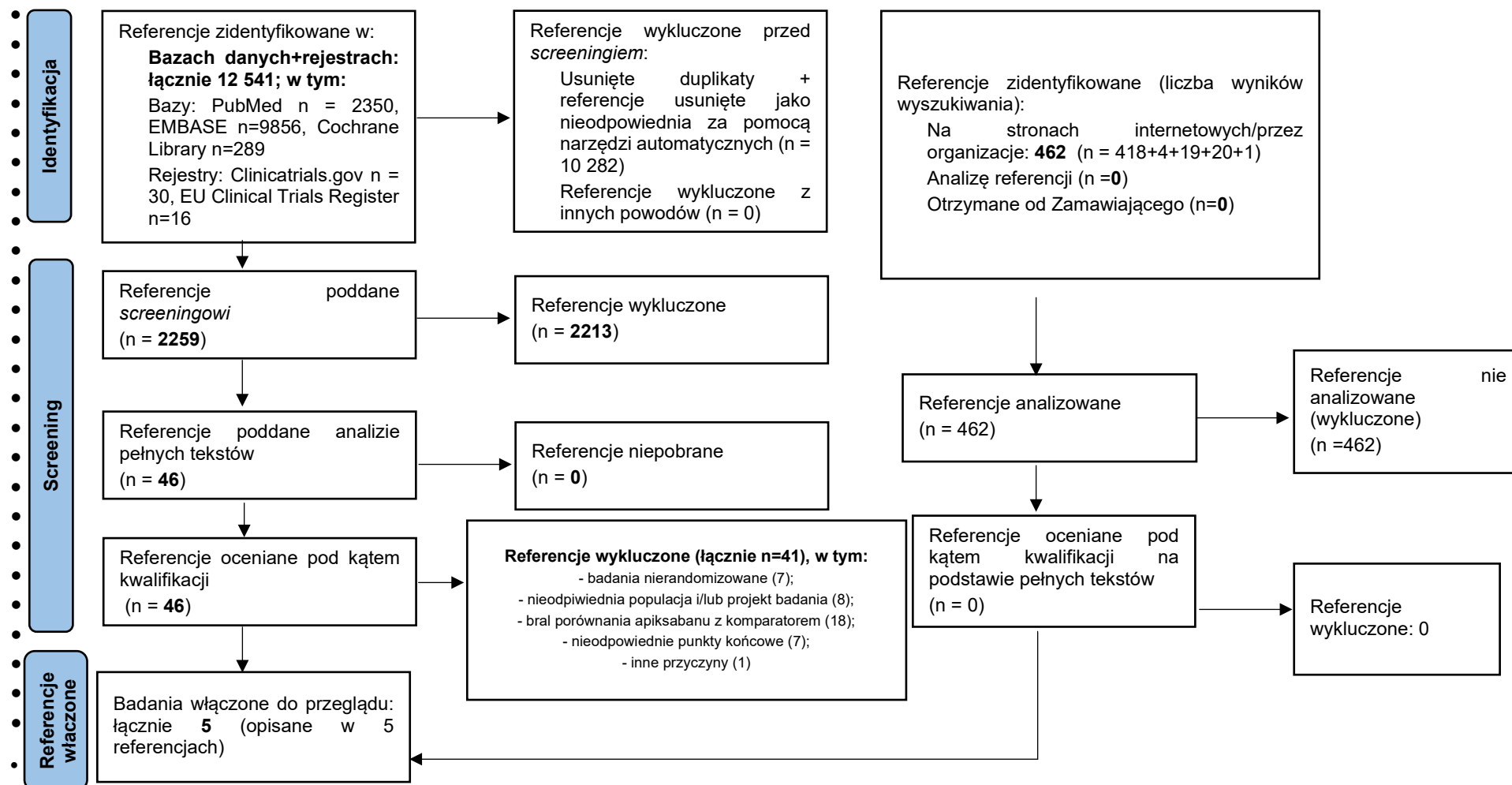


**Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej/ praktycznej i profilu bezpieczeństwa) apiksabanu względem komparatorów stosowanego w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 4 opracowania wtórne - meta-analizy sieciowe (NMA) i meta-analizy z przeglądem systematycznym pozwalające na porównanie z eteksylanem dabigatranu i rywaroksabanem w oparciu o badania RCT, w populacji ogólnej: [2], [3], [4], [5];
- 8 opracowań wtórnych - NMA i meta-analizy z przeglądem systematycznym pozwalające na porównanie z apiksabanem, eteksylanem dabigatranu i warfaryną w oparciu o badania obserwacyjne, w populacji ogólnej: [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13];
- 7 opracowań wtórnych - NMA i meta-analizy z przeglądem systematycznym pozwalające na porównanie z rywaroksabanem, i eteksylanem dabigatranu w oparciu o badania RCT i obserwacyjne, w subpopulacjach pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru takimi jak: niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, podeszły wiek, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie (zgodnie z ChPL Apixaban Adamed® [21]): [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20];
- 12 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa apiksabanu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu: charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) Apixaban Adamed® [21], dane o działaniach niepożądanych zgłaszane do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [22], ulotkę informacyjną dla produktu leczniczego zawierającego apiksaban wydaną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [23] i NMA/meta-analizy oceniające tylko bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu w porównaniu z komparatorami: [23], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32].

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej/ praktycznej i profilu bezpieczeństwa) apiksabanu względem komparatorów stosowanego w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono badania niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania (uwzględniając również publikacje zidentyfikowane w listach referencyjnych odszukanych opracowań wtórnych) odnaleziono:

- 1 randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie Yoshimura i wsp. 2017 [1], dotyczące bezpośredniego porównania apiksabanu z rywaroksabanem, w populacji dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych zabiegowi ablacji (z uwagi na brak jednoznacznej informacji czy pacjenci mieli niezastawkowe migotanie przedsionków oraz stosowanie interwencji wnioskowanej i komparatora okołozabiegowo, bez informacji o dawkowaniu, w specyficznej subpopulacji), badanie to zostało uznane za niewystarczająco reprezentatywne dla porównania wnioskowanej interwencji z rywaroksabanem, w związku z czym nie stanowiło podstawy niniejszej analizy klinicznej;
- 4 nieopublikowane randomizowane badania, dotyczące porównania apiksabanu z komparatorami: [33], [34], [35], [36].

### **13.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ**

Z uwagi na brak badań RCT bezpośrednio porównujących apiksaban z eteksylanem dabigatranu i wiarygodnego badania RCT porównującego apiksaban z rywaroksabanem, w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono meta-analizy sieciowe (NMA) i meta-analizy z przeglądem systematycznym pozwalające na porównanie efektywności klinicznej apiksabanu względem komparatorów w analizowanym wskazaniu. Z uwagi na zidentyfikowaną dużą liczbę powyższych opracowań wtórnych, w niniejszej analizie zdecydowano o przedstawieniu wyników najnowszych NMA/ meta-analiz z przeglądem systematycznym (z ostatnich 5 lat).

Równocześnie, z uwagi na bardzo dużą liczbę badań obserwacyjnych przeprowadzonych na całym świecie, w których leki z grupy NOAC stosowano w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, zidentyfikowano bardzo liczne meta-analizy sieciowe (NMA) i meta-analizy oparte o wyniki badań obserwacyjnych, pozwalające na porównanie efektywności praktycznej apiksabanu względem komparatorów w analizowanym wskazaniu. Jak powyżej, z uwagi na liczbę powyższych opracowań wtórnych, w niniejszej analizie zdecydowano o przedstawieniu wyników najnowszych NMA/ meta-analiz z przeglądem systematycznym (z ostatnich 5 lat). Ponieważ przeglądy systematyczne z meta-analizą stanowią najwyższy poziom wiarygodności doniesień naukowych, zdecydowano o niewłączaniu do niniejszej analizy klinicznej poszczególnych badań obserwacyjnych dla apiksabanu.

Powyższe meta-analizy sieciowe (NMA) i meta-analizy przeprowadzone w populacji ogólnej uzupełniono o NMA/ meta-analizy w których analizowano subpopulacje z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru: niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, podeszły wiek, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie (zgodnie z ChPL Apixaban Adamed® [21]).

Niniejszą analizę kliniczną uzupełniono o dodatkową ocenę bezpieczeństwa stosowania apiksabanu w analizowanym wskazaniu, która oparta została w dużej mierze o wyniki meta-analiz sieciowych (NMA) i meta-analiz z przeglądem systematycznym, w których oceniano tylko profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Z uwagi na dobrze przebadany w liczebnej i różnorodnej grupie chorych profil bezpieczeństwa apiksabanu, w niniejszej analizie zdecydowano o przedstawieniu wyników NMA/ meta-analiz oceniających tylko bezpieczeństwo, z ostatnich 3 lat.

W związku z opisanymi powyżej kryteriami włączenia badań, z analizy wykluczono badania pierwotne i opracowania wtórne:

- będące protokołem przeglądu/ przeglądem systematycznym bez meta-analizy/ przeglądem

niesystematycznym;

- o charakterze opracowań farmakokinetycznych, farmakoekonomicznych i metodologicznych;
- przedstawiające wyniki jedynie w postaci posterów/ abstraktów konferencyjnych;
- będące meta-analizą sieciową (NMA)/ meta-analizą, w której oceniano skuteczność /bezpieczeństwo apiksabanu opartą o wyniki badań RCT lub badań obserwacyjnych, opublikowaną przed rokiem 2020;
- będące meta-analizą sieciową (NMA)/ meta-analizą dotyczącą tylko oceny bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z komparatorami, opublikowaną przed rokiem 2022 - z uwagi na szeroko przebadany profil bezpieczeństwa apiksabanu w analizowanym wskazaniu jak i szerszej populacji;
- będące meta-analizą/ przeglądem systematycznym, badaniem pierwotnym, w których oceniano skuteczność /bezpieczeństwo apiksabanu stosowanego w populacji niezgodnej z wnioskowaną;
- będące meta-analizą/ przeglądem systematycznym, badaniem pierwotnym, w których oceniano skuteczność /bezpieczeństwo apiksabanu stosowanego w różnych wskazaniach, bez wyodrębnienia wyników dla populacji wnioskowanej;
- będące meta-analizą/ przeglądem systematycznym, badaniem pierwotnym, w których porównywano różne schematy dawkowania apiksabanu /ustalano optymalne dawkowanie /stosowano dawkowanie niezgodne z wnioskowanym;
- będące meta-analizą/ przeglądem systematycznym, w których spulowano wyniki badań przeprowadzonych w subpopulacjach z czynnikami, które nie stanowią czynników ryzyka wystąpienia udaru (np. populacja azjatycka, pacjenci poddani zabiegom sercowym, pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, nowotwory, nadmierna masa ciała);
- będące meta-analizą/ przeglądem systematycznym, badaniem pierwotnym, w których apiksaban stosowano w politerapii z innymi lekami;
- będące meta-analizą/ przeglądem systematycznym, badaniem pierwotnym, w których apiksaban stosowano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (nie zaleca się stosowania apiksabanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $<15$  ml/min [21]);
- w których nie wyodrębniono wyników dla poszczególnych leków z grupy NOAC lub nie przedstawiono wyników porównania apiksabanu z komparatorami.

Dodatkowo, z opisanych powyżej powodów, z niniejszej analizy klinicznej wykluczono badania o niższej wiarygodności (nie-RCT) dotyczące apiksabanu stosowanego w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.

W tabeli poniżej przedstawiono publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

**Tabela 132. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.**

| Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej                                                                                                                                                                                                 |                                                        | Referencje                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Wykluczone opracowania wtórne</b>                                                                                                                                                                                                                  |                                                        |                                                                                                                                                                                          |
| <b>Przeglądy systematyczne z NMA/meta-analizą ale brak wyników porównania apiksabanu względem komparatorów, np. przedstawiono porównanie zbiorczo NOAC (lub poszczególnych NOAC) względem VKAs albo innej grupy leków niestanowiących komparatora</b> |                                                        | [37], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [57], [58], [80], [81], [82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92] |
| <b>Analiza w subpopulacji pacjentów</b>                                                                                                                                                                                                               | <b>z zaburzeniami czynności nerek</b>                  | [67], [72], [76]                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>ze schyłkową niewydolnością nerek/dializowanych</b> | [54], [55]                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>z chorobą wieńcową</b>                              | [69]                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>z nadmierną masą ciała</b>                          | [70], [65], [74]                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>po/w trakcie zabiegów sercowych</b>                 | [64], [71], [73], [75]                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>z nowotworem</b>                                    | [66]                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>z zaburzeniami czynności wątroby</b>                | [68], [78]                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>z demencją</b>                                      | [77]                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>rasy azjatyckiej</b>                                | [108], [109], [110]                                                                                                                                                                      |
| <b>Nieodpowiednia, specyficzna populacja i leczenie skojarzone apiksabanem z lekami przeciwkrwotocznymi</b>                                                                                                                                           |                                                        | [56]                                                                                                                                                                                     |
| <b>Nieodpowiedni cel opracowania i punkty końcowe</b>                                                                                                                                                                                                 |                                                        | [59]                                                                                                                                                                                     |
| <b>Nieodpowiedni cel opracowania – porównanie różnic między płciami</b>                                                                                                                                                                               |                                                        | [60]                                                                                                                                                                                     |
| <b>Brak wyodrębnienia wyników dla wnioskowanej populacji</b>                                                                                                                                                                                          |                                                        | [61]                                                                                                                                                                                     |
| <b>Przegląd systematyczny o charakterze opisowym, dotyczący bezpieczeństwa DOAC, ale bez meta-analizy lub innej agregacji danych</b>                                                                                                                  |                                                        | [62]                                                                                                                                                                                     |
| <b>Nieodpowiedni cel opracowania – leczenie zakrzepu a nie profilaktyka</b>                                                                                                                                                                           |                                                        | [79], [93]                                                                                                                                                                               |
| <b>Opracowania opublikowane przed rokiem 2022, w których oceniano wyłącznie bezpieczeństwo apiksabanu względem komparatorów</b>                                                                                                                       |                                                        | [97], [98], [99], [100], [101], [102], [103]                                                                                                                                             |
| <b>Opracowanie nieoparte na przeglądzie systematycznym</b>                                                                                                                                                                                            |                                                        | [63], [94], [95], [96]                                                                                                                                                                   |
| <b>Brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych</b>                                                                                                                                                                                              |                                                        | [104], [105], [106], [107]                                                                                                                                                               |
| <b>Przegląd jednej bazy danych bez meta-analizy/meta-analizy sieciowej; tylko charakter opisowy</b>                                                                                                                                                   |                                                        | [111]                                                                                                                                                                                    |
| <b>Wykluczone badania pierwotne</b>                                                                                                                                                                                                                   |                                                        |                                                                                                                                                                                          |
| <b>Badania nierandomizowane</b>                                                                                                                                                                                                                       |                                                        | [112], [113], [114], [115], [116], [117], [118]                                                                                                                                          |
| <b>Nieodpowiednia populacja i projekt badania</b>                                                                                                                                                                                                     |                                                        | [119], [120], [121], [122]                                                                                                                                                               |
| <b>Nieodpowiednie punkty końcowe i populacja</b>                                                                                                                                                                                                      |                                                        | [123]                                                                                                                                                                                    |
| <b>Nieodpowiedni język publikacji – po rosyjsku</b>                                                                                                                                                                                                   |                                                        | [124]                                                                                                                                                                                    |
| <b>Badania w toku – nieodpowiednie punkty końcowe</b>                                                                                                                                                                                                 |                                                        | [125], [126], [127], [128], [129]                                                                                                                                                        |
| <b>Badania w toku/nieopublikowane, z opisu wyniku, że bezpośrednim celem badania nie jest porównanie apiksabanu z komparatorem (np. NOAC tylko w jednej grupie/kohorcie łącznie, a innej grupie/kohorcie inna grupa leków lub brak terapii)</b>       |                                                        | [130], [131], [132], [133], [134], [135], [136], [137], [138], [139], [140], [141], [142], [143]                                                                                         |
| <b>Badanie w toku, populacja mieszana pacjentów z migotaniem przedsionków lub zakrzepicą żylną</b>                                                                                                                                                    |                                                        | [144]                                                                                                                                                                                    |
| <b>Nieodpowiednia populacja – z zastawkowym AF</b>                                                                                                                                                                                                    |                                                        | [145]                                                                                                                                                                                    |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Referencje                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Analiza post-hoc dwóch badań RCT, Apiksaban vs Rywaroksaban, brak oceny odpowiednich punktów końcowych</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | [146]                      |
| <b>Randomizacja tylko w odniesieniu do dawki heparyny, brak porównania randomizowanego apiksabanu z komparatorami</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | [147]                      |
| <b>Brak porównania apiksabanu z komparatorami</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | [148], [149], [151], [152] |
| <b>Brak oceny klinicznie istotnych punktów końcowych z zakresu skuteczności, szcążkowa ocena bezpieczeństwa głównie związanego z zabiegiem, któremu byli poddawani pacjenci, brak danych czy pacjenci mieli niezastawkowe AF, a ponadto średni wynik w skali CHADS był <math>&lt;1</math> (część pacjentów miała prawdopodobnie mniej niż 1 czynnik ryzyka), wnioskowaną interwencję i komparator stosowano okołozabiegowo a nie celem długoterminowej profilaktyki (krótki czas obserwacji)</b> | [150]                      |

AF – migotanie przedsionków.

### 13.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Apixaban Adamed® (apiksaban, tabletki powlekane 2,5/5 mg) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o [172].

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



### 13.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

**Tabela 133.** Charakterystyka badań randomizowanych dotyczących zastosowania apiksabanu w porównaniu do komparatorów profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.

| Referencja                       | Typ badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Populacja i schemat leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Okres leczenia i obserwacji                                                                                                                                                                  | Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania                                                                                                                                        | Oceniane punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                  | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Yoshimura i wsp. 2017 [1]</b> | <p>Badanie jednośrodkowe (ośrodek w Japonii), randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie grup równoległych, typu IIA<sup>^</sup> (podejście do testowanej hipotezy: niegorszy, ang. <i>brak danych</i>). Dodatkowo w badaniu uwzględniono nierandomizowaną kohortę, leczoną warfaryną.</p> <p>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</p> <p><u>Czas trwania badania:</u><br/>Od marca 2013 roku do grudnia 2014 roku.</p> | <p><b>Dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków, poddani zabiegowi ablacji, N=174</b></p> <p><u>Grupa badana:</u> apiksaban, N=50.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> rywaroksaban, N=55</p> <p><u>Kohorta niepoddana randomizacji:</u> warfaryna, N=69.</p> <p>Badanie przeprowadzono, aby porównać ablację AF z wykorzystaniem złożonych frakcjonowanych elektrogramów przedsionkowych (CFAE) w połączeniu z izolacją żył płucnych (PVI) lub bez niej w pierwszej sesji. W drugiej sesji, u pacjentów z historią PVI, wykonaliśmy ablację CFAE w połączeniu z PVI, jeśli</p> | <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u><br/>około zabiegowo.</p> <p>Rywaroksaban podawano wieczorem i kontynuowano, natomiast podawanie apiksabanu przerwano dopiero rano w dniu zabiegu.</p> | <p>Dwóch pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków (1 pacjent leczony apiksabanem, 1 warfaryną), u których nie wykonano badania rezonansem magnetycznym ze względu na ich stan zdrowia, zostało wykluczonych.</p> | <p><u>Główny punkt końcowy</u><br/>- ocena występowania zatorowości mózgowej i hemopericardium.</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u><br/>- profil bezpieczeństwa;<br/>- porównanie cech pacjentów z bezobjawową mikrozatorowością zakrzepowo-zatorową i bez niej.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u><br/>- 176 kolejnych pacjentów (101 z napadowym migotaniem przedsionków i 75 z przetrwałym migotaniem przedsionków, w tym 21 z długotrwałym przetrwałym migotaniem przedsionków), u których wykonano ablację migotania przedsionków pod kontrolą CFAE z (n = 104) lub bez (n = 72) PVI. Pacjenci przyjmujący leki z grupy NOAC podczas wizyty w szpitalu zostali losowo przydzieleni do dwóch grup: rywaroksabanu i apiksabanu. U pacjentów przyjmujących warfarynę kontynuowano leczenie warfaryną.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u><br/>- nie podano.</p> |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja | Typ badania                                                                                                                                                                        | Populacja i schemat leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Okres leczenia i obserwacji | Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania | Oceniane punkty końcowe | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|
|            | <p><u>Sponsor:</u> Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) KAKENHI, numer grantu 26461077.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> wysokie/niejasne.</p> | <p>PVI było niekompletne. U pacjentów z historią ablacji AF z wykorzystaniem CFAE bez PVI, wykonano ablację CFAE w połączeniu z PVI. Przed zabiegiem ablacji u wszystkich pacjentów wykonano wielorzędową tomografię komputerową, a tętnicę wieńcową, przedsionek lewy (LA), prawy przedsionek i zatokę wieńcową uwidoczniono w tej samej fazie za pomocą 320-rzędowej tomografii komputerowej. W przypadku podejrzenia zwężenia tętnicy wieńcowej <math>&gt;75\%</math> w tomografii komputerowej, wykonywano jednoczesną koronarografię (CAG) przez tętnicę udową z ablacją migotania przedsionków u 11 pacjentów (7 pacjentów z napadowym i 4 z przetrwałym migotaniem przedsionków; 2 z warfaryną, 2 z rywaroksabanem i 7 z apiksabanem). Heparynę stosowano w celu utrzymania aktywowanego czasu krzepnięcia <math>&gt;300</math> s</p> |                             |                                                                                |                         |                                            |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Okres leczenia i obserwacji | Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania | Oceniane punkty końcowe | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|
|            |             | <p>podczas zabiegu. Zatokę wieńcową kaniulowano cewnikiem dekapolarnym przez żyłę udową w celu rejestracji i indukcji migotania przedsionków. Ablację CFAE wykonywano za pomocą systemu mapowania elektroanatomicznego z optymalnym ustawieniem, z użyciem 3,5-milimetrowego NaviStar ThermoCool SurroundFlow do kwietnia 2014 roku. Następnie przeszliśmy na 3,5-milimetrowy NaviStar ThermoCool SmartTouch z pojedynczym nakłuciem przegrody igłą transseptalną NRG RF. Zastosowanym systemem rejestrującym był EP-WorkMate o maksymalnej mocy radiowej 35 W. U pacjentów poddanych zabiegowi PVI w połączeniu z ablacją CFAE, PVI wykonywano w rytmie zatokowym po ablacji CFAE. Wszystkie żyły płucne (PV) izolowano elektrycznie w antrum PV za pomocą podwójnych osłonek przez pojedyncze nakłucie przegrody za pomocą cewnika</p> |                             |                                                                                |                         |                                            |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja | Typ badania | Populacja i schemat leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Okres leczenia i obserwacji | Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania | Oceniane punkty końcowe | Kryteria włączenia i wykluczenia z badania |
|------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|
|            |             | określonego, a obrazy tomografii komputerowej zintegrowano z mapowaniem elektroanatomicznym za pomocą CARTO3. U pacjentów z wywiadem PVI, jeśli PVI było niekompletne, wykonywano dodatkową ablację w celu całkowitego wyizolowania wszystkich żył płucnych. Następnie ablację CFAE wykonywano u pacjentów, u których migotanie przedsionków było nadal indukowalne po PVI. |                             |                                                                                |                         |                                            |

^ Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

**Tabela 134. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Yoshimura i wsp. 2017 [1] (z uwagi na cel analizy klinicznej przedstawiono jedynie charakterystykę pacjentów, zrandomizowanych do stosowania apiksabanu i rywaroksabanu.**

| Cecha                                                  | Grupa kontrolna, rywaroksaban, N=55 | Grupa badana: apiksaban, N=50 | Wartość p dla porównania pomiędzy grupami* |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|
| Wiek, średnia (SD) [lata]                              | 59,1 (12,4)                         | 58,7 (8,9)                    | 0,39                                       |
| Płeć męska, n (%)                                      | 45 (81,8%)                          | 41 (82,0%)                    | 1,00                                       |
| Masa ciała, średnia (SD) [kg]                          | 66,8 (14,2)                         | 67,2 (9,6)                    | 0,51                                       |
| Wskaźnik masy ciała, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ] | 24,4 (4,0)                          | 24,2 (3,4)                    | 0,93                                       |
| Postać migotania przedsionków, n (%)                   |                                     |                               |                                            |
| napadowe                                               | 33 (60,0%)                          | 31 (62,0%)                    | 0,83                                       |
| Pierwsza sesja ablacji, n (%)                          | 40 (72,7%)                          | 35 (70,0%)                    | 0,76                                       |
| Wynik w skali CHADS <sub>2</sub> , średnia (SD)        | 1,1 (1,1)                           | 1,1 (1,0)                     | 0,79                                       |
| Wynik w skali CHADS <sub>2</sub> -VASc, średnia (SD)   | 1,7 (1,4)                           | 1,7 (1,4)                     | 0,77                                       |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Cecha                                                                                                     | Grupa kontrolna,<br>rywaroksaban, N=55 | Grupa badana:<br>apiksaban, N=50 | Wartość p dla<br>porównania pomiędzy<br>grupami* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Wynik w skali HAS-BLED, średnia (SD)</b>                                                               | 1,4 (1,2)                              | 1,2 (0,8)                        | 0,73                                             |
| <b>Zastoinowa niewydolność serca, n (%)</b>                                                               | 4 (7,3%)                               | 5 (10,0%)                        | 0,73                                             |
| <b>Nadciśnienie, n (%)</b>                                                                                | 43 (78,2%)                             | 32 (64,0%)                       | 0,11                                             |
| <b>Cukrzyca, n (%)</b>                                                                                    | 7 (12,7%)                              | 5 (10,0%)                        | 0,76                                             |
| <b>Udar w przeszłości, n (%)</b>                                                                          | 7 (12,7%)                              | 8 (16,0%)                        | 0,78                                             |
| <b>Choroba wieńcowa, n (%)</b>                                                                            | 5 (9,1%)                               | 7 (14,0%)                        | 0,54                                             |
| <b>Nadciśnieniowa choroba serca (masa lewej komory serca <math>&gt;125</math> g/m<sup>2</sup>), n (%)</b> | 12 (21,8%)                             | 9 (18,0%)                        | 0,81                                             |
| <b>Kardiomiopatia przerostowa, n (%)</b>                                                                  | 2 (3,6%)                               | 3 (6,0%)                         | 0,67                                             |
| <b>Kardiomiopatia nie-niedokrwienna, n (%)</b>                                                            | 0 (0%)                                 | 0 (0%)                           | 1,00                                             |
| <b>Po operacji serca (VSD, MVP, AVR, myksoma), n (%)</b>                                                  | 1 (1,8%)                               | 0 (0%)                           | 1,00                                             |
| <b>Badanie okołozabiegowe</b>                                                                             |                                        |                                  |                                                  |
| <b>prędkość fali tętna na stawie ramiennym, średnia z dwóch (SD) [cm./s]</b>                              | 1559 (355)                             | 1539 (256)                       | 0,88                                             |
| <b>Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej, średnia (SD) ml/min./1,73 m<sup>2</sup></b>                | 69,4 (16,7)                            | 63,9 (12,3)                      | 0,13                                             |
| <b>Czas protrombinowy/międzynarodowy współczynnik znormalizowany, średnia (SD)</b>                        | 1,2 (0,2)                              | 1,2 (0,2)                        | 0,23                                             |
| <b>Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, średnia (SD) [s]</b>                                      | 38,0 (9,7)                             | 36,8 (5,5)                       | 0,76                                             |
| <b>N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B [pg/ml]</b>                                                  | 460,1 (638,2)                          | 320,7 (305,5)                    | 0,93                                             |
| <b>Elektrokardiografia przed ablacją</b>                                                                  |                                        |                                  |                                                  |
| <b>Wielkość lewego przedsionka, średnia (SD) [mm]</b>                                                     | 41,6 (6,4)                             | 42,8 (5,4)                       | 0,66                                             |
| <b>Objętość lewego przedsionka, średnia (SD) [ml]</b>                                                     | 68,9 (24,8)                            | 68,1 (22,0)                      | 0,95                                             |
| <b>Frakcja wyrzutowa lewej komory serca, średnia (SD) [%]</b>                                             | 64,4 (9,1)                             | 63,2 (9,6)                       | 0,66                                             |
| <b>Średnica końcoworozkurczowa lewej komory serca, średnia (SD) [mm]</b>                                  | 46,8 (5,1)                             | 48,4 (4,1)                       | 0,17                                             |
| <b>Wskaźnik masy lewej komory serca, średnia (SD) [g/m<sup>2</sup>]</b>                                   | 98,4 (32,9)                            | 104,3 (26,9)                     | 0,77                                             |
| <b>Prędkość przepływu w uszku lewego przedsionka, średnia (SD) [cm/s]</b>                                 | 45,9 (26,7)                            | 46,5 (18,2)                      | 0,36                                             |
| <b>Ablacja cewnikowa</b>                                                                                  |                                        |                                  |                                                  |
| <b>Jednoczesna koronarografia, n (%)</b>                                                                  | 2 (3,6%)                               | 7 (14,0%)                        | 0,08                                             |
| <b>Czas trwania procedury, średnia (SD) [min.]</b>                                                        | 22,5 (63,1)                            | 218,5 (56,5)                     | 0,87                                             |
| <b>Czas trwania częstotliwości radiowej, średnia (SD) [min.]</b>                                          | 94,7 (36,9)                            | 91,2 (31,5)                      | 0,86                                             |
| <b>Korzystanie z cewnika okrężnego, n (%)</b>                                                             | 20 (36,4%)                             | 24 (48,0%)                       | 0,23                                             |
| <b>W połączeniu z izolacją żył płucnych, n (%)</b>                                                        | 19 (34,5%)                             | 22 (44,0%)                       | 0,32                                             |
| <b>Czas trwania umieszczenia cewnika okrężnego w lewym przedsionku, średnia (SD) [min.]</b>               | 28,8 (46,0)                            | 32,3 (44,0)                      | 0,39                                             |
| <b>Średni aktywowany czas krzepnięcia w czasie ablacji, średnie (SD) [s]</b>                              | 275 (26)                               | 286,6 (30,5)                     | 0,07                                             |
| <b>Dawka heparyny, średnia (SD) [jednostki]</b>                                                           | 15 745 (5943)                          | 14 240 (6182)                    | 0,14                                             |
| <b>Zastosowanie kardiowersji wewnętrznej, n (%)</b>                                                       | 5 (9,1%)                               | 0 (0%)                           | 0,06                                             |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Cecha     | Grupa kontrolna,<br>rywaroksaban, N=55                                                                                          | Grupa badana:<br>apiksaban, N=50 | Wartość p dla<br>porównania pomiędzy<br>grupami* |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Komentarz | Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie cech demograficznych i związanych z przebiegiem choroby |                                  |                                                  |

CHADS<sub>2</sub> - skala służąca do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków. \*wartości podane w referencji.

**Tabela 135. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do meta-analizy Zhang i wsp. 2021 [2].**

| Badanie                | Kraj      | Czas trwania badania        | Porównanie | Charakterystyka populacji |                 |                                  |                        |                                                               |                                                                       | Okres obserwacji         | Ryzyko błędów systematycznych* |
|------------------------|-----------|-----------------------------|------------|---------------------------|-----------------|----------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
|                        |           |                             |            | Liczba grupy (% kobiet)   | Wiek (lata)     | Wynik w skali CHADS <sub>2</sub> | Wynik w skali HAS-BLED | Zaburzenia czynności nerek w momencie rozpoczęcia badania (%) | Stosowanie leków przeciwpłytkowych w momencie rozpoczęcia badania (%) |                          |                                |
| ARISTOTLE [153]        | 39 krajów | grudzień 2006-kwiecień 2010 | A          | 9120 (36)                 | 70 <sup>^</sup> | 2,1                              | n.o.                   | 58,3                                                          | 31,3                                                                  | 1,8 lat <sup>^</sup>     | niskie                         |
|                        |           |                             | w          | 9081 (35)                 | 70 <sup>^</sup> | 2,1                              | n.o.                   | 58,2                                                          | 30,5                                                                  | 1,8 lat <sup>^</sup>     |                                |
| ENGAGE AF-TII 48 [159] | 46 kraje  | listopad 2008-listopad 2010 | E          | 7035 (38)                 | 72 <sup>^</sup> | 2,8                              | n.o.                   | n.o.                                                          | 29,4                                                                  | 2,8 lat <sup>^</sup>     | niskie                         |
|                        |           |                             | W          | 7036 (38)                 | 72 <sup>^</sup> | 2,8                              | n.o.                   | n.o.                                                          | 29,7                                                                  | 2,8 lat <sup>^</sup>     |                                |
| ROCKET AF              | 45 krajów | grudzień 2006-czerwiec 2009 | R          | 7131 (40)                 | 73 <sup>^</sup> | 3,5                              | n.o.                   | n.o.                                                          | 36,3                                                                  | 707 dni <sup>^</sup>     | niskie                         |
|                        |           |                             | W          | 7133 (40)                 | 73 <sup>^</sup> | 3,5                              | n.o.                   | n.o.                                                          | 36,7                                                                  | 707 dni <sup>^</sup>     |                                |
| J-ROCKET-AF            | Japonia   | czerwiec 2007-styczeń 2010  | R          | 639 (17)                  | 71              | 3,3                              | n.o.                   | 15,0                                                          | 38                                                                    | 30 miesięcy              | wysokie                        |
|                        |           |                             | W          | 639 (22)                  | 71,2            | 3,2                              | n.o.                   | 13,9                                                          | 34,7                                                                  | 30 miesięcy              |                                |
| Mao i wsp. 2014        | Chiny     | lipiec 2009 - grudzień 2010 | R          | 177 (39)                  | 75 <sup>^</sup> | 3,4                              | n.o.                   | n.o.                                                          | 35,6                                                                  | 18 miesięcy <sup>^</sup> | wysokie                        |
|                        |           |                             | W          | 176 (38)                  | 75 <sup>^</sup> | 3,4                              | n.o.                   | n.o.                                                          | 34,7                                                                  | 18 miesięcy <sup>^</sup> |                                |
| RE-LY [155]            | 44 kraje  | grudzień 2005-grudzień 2007 | D          | 6076 (37)                 | 71              | 2,2                              | n.o.                   | n.o.                                                          | 38,7                                                                  | 2 lata <sup>^</sup>      | niskie                         |
|                        |           |                             | W          | 6022 (37)                 | 71,2            | 2,1                              | n.o.                   | n.o.                                                          | 40,6                                                                  | 2 lata <sup>^</sup>      |                                |
| Duraes i wsp. 2016     | Brazylia  | sierpień 2013-listopad 2014 | D          | 15 (67)                   | 48,8            | n.o.                             | 0 <sup>^</sup>         | n.o.                                                          | n.o.                                                                  | 90 dni                   | wysokie                        |
|                        |           |                             | W          | 12 (58)                   | 45,7            | n.o.                             | 0 <sup>^</sup>         | n.o.                                                          | n.o.                                                                  | 90 dni                   |                                |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Badanie | Kraj | Czas trwania badania | Poró w nanie | Charakterystyka populacji   |             |                                  |                        |                                                               |                                                                       | Okres obserwacji | Ryzyko błędu systematycznego* |
|---------|------|----------------------|--------------|-----------------------------|-------------|----------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|
|         |      |                      |              | Liczebność grupy (% kobiet) | Wiek (lata) | Wynik w skali CHADS <sub>2</sub> | Wynik w skali HAS-BLED | Zaburzenia czynności nerek w momencie rozpoczęcia badania (%) | Stosowanie leków przeciwpłytkowych w momencie rozpoczęcia badania (%) |                  |                               |
| [159]   |      |                      |              |                             |             |                                  |                        |                                                               |                                                                       |                  |                               |

\*Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT przeprowadzona w oparciu o: narzędzie do oceny ryzyka błędu systematycznego (ROB) dla badań RCT; ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT przeprowadzona w oparciu o: ang. *Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I). A - apiksaban, D - eteksylan dabigatranu, E- edoksaban, R - rywaroksaban, W - warfaryna. ^ - mediana. CHADS<sub>2</sub> - skala do oceny ryzyka udaru. HAS-BLED - skala do oceny ryzyka krwawienia.

**Tabela 136. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do meta-analizy Antza i wsp. 2019 [3].**

| Badanie                  | Liczebność grupy | Populacja              | Grupa badana                                                                  | Grupa kontrolna                                                | Pacjenci z INR w zakresie terapeutycznym | Pierwszorzędowy punkt końcowy                                                                                        |
|--------------------------|------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PETRO [156]</b>       | 502              | migotanie przedsionków | eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg (2 x na dobę)                            | warfaryna (INR w zakresie: 2,0-3,0)                            | 57,2%                                    | Wszystkie krwawienia                                                                                                 |
| <b>RE-LY [155]</b>       | 18 113           | migotanie przedsionków | eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg lub 150 mg (2 x na dobę)                 | warfaryna (INR w zakresie: 2,0-3,0)                            | 64%                                      | Udar mózgu lub zatorowość obwodowa                                                                                   |
| <b>NCT01136408</b>       | 166              | migotanie przedsionków | eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg lub 150 mg (2 x na dobę)                 | warfaryna (INR w zakresie: 2,0-3,0)                            | n.o.                                     | Wszystkie krwawienia                                                                                                 |
| <b>Weitz 2010 [157]</b>  | 1 146            | migotanie przedsionków | edoksaban w dawce 30 lub 60 mg (1 x na dobę)                                  | warfaryna (INR w zakresie: 2,0-3,0)                            | 64%                                      | Poważne i inne niż poważne, klinicznie istotne krwawienia, podniesienie poziomu enzymów wątrobowych i/lub bilirubiny |
| <b>ROCKET AF</b>         | 14 264           | migotanie przedsionków | rywaroksaban w dawce 20 mg lub 15 mg - u pacjentów z GFR: 30-49 (1 x na dobę) | warfaryna (INR w zakresie: 2,0-3,0)                            | 58%                                      | Udar mózgu lub zatorowość obwodowa                                                                                   |
| <b>ARISTOTLE [153]</b>   | 18 201           | migotanie przedsionków | apiksaban w dawce 5 mg (2 x na dobę)                                          | warfaryna (INR w zakresie: 2,0-3,0)                            | 66%                                      | Udar mózgu lub zatorowość obwodowa                                                                                   |
| <b>ARISTOTLE-J [154]</b> | 222              | migotanie przedsionków | apiksaban w dawce 2,5 mg lub 5 mg (2 x na dobę)                               | warfaryna (INR w zakresie: 2,0-3,0); 2,0-2,6 w wieku $\geq 70$ | 60%                                      | Poważne i inne niż poważne, klinicznie istotne krwawienia                                                            |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Badanie                       | Liczebność grupy | Populacja              | Grupa badana                                 | Grupa kontrolna                     | Pacjenci z INR w zakresie terapeutycznym | Pierwszorzędowy punkt końcowy      |
|-------------------------------|------------------|------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
|                               |                  |                        |                                              | lat                                 |                                          |                                    |
| <b>Chung 2011 [158]</b>       | 235              | migotanie przedsionków | edoksaban w dawce 30 lub 60 mg (1 x na dobę) | warfaryna (INR w zakresie: 2,0-3,0) | 57,1%                                    | Wszystkie krwawienia               |
| <b>ENGAGE AF-TII 48 [159]</b> | 21 105           | migotanie przedsionków | edoksaban w dawce 30 lub 60 mg (1 x na dobę) | warfaryna (INR w zakresie: 2,0-3,0) | 68,4%                                    | Udar mózgu lub zatorowość obwodowa |

INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany, GFR - wskaźnik przesączania kłębuszkowego.

**Tabela 137. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do meta-analizy Mai i wsp. 2025 [5].**

| Badanie                            | Populacja                                                                                                                               | Interwencja  | Komparator | Pacjenci (N) | Długość okresu obserwacji [lata] |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|--------------|----------------------------------|
| <b>ARISTOTLE [153]</b>             | Pacjenci ze zdiagnozowanym migotaniem przedsionków, u których występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka udaru mózgu         | Apiksaban    | VKA        | 18 201       | Mediana: 1,8                     |
| <b>RE-LY [155]</b>                 | Pacjenci ze zdiagnozowanym migotaniem przedsionków, u których występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka udaru mózgu         | Dabigatran   | VKA        | 18 813       | Mediana: 2,0                     |
| <b>Giugliano i wsp. 2013 [159]</b> | Pacjenci ze zdiagnozowanym migotaniem przedsionków i z wynikiem w skali CHADS2 $\geq 2$                                                 | Edoksaban    | VKA        | 21 105       | Mediana: 2,8                     |
| <b>Patel i wsp. 2011</b>           | Pacjenci ze zdiagnozowanym migotaniem przedsionków i z wynikiem w skali CHADS2 $\geq 2$                                                 | Rywaroksaban | VKA        | 14 264       | Mediana: 1,9                     |
| <b>J-ROCKET-AF</b>                 | Pacjenci japońscy w wieku $\geq 20$ lat, ze zdiagnozowanym migotaniem przedsionków i z wynikiem w skali CHADS2 $\geq 2$                 | Rywaroksaban | VKA        | 1 280        | Mediana: 2,5                     |
| <b>Mao i wsp. 2013</b>             | Pacjenci chińscy ze zdiagnozowanym migotaniem przedsionków, u których występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka udaru mózgu | Rywaroksaban | VKA        | 353          | -                                |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Badanie                      | Populacja                                                                                       | Interwencja  | Komparator | Pacjenci (N) | Długość okresu obserwacji [lata] |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|--------------|----------------------------------|
| <b>Guimarães i wsp. 2020</b> | Pacjenci z migotaniem przedsionków, u których wszczepiono również bioprotezę zastawki mitralnej | Rywaroksaban | VKA        | 1 005        | Średnio: 1                       |
| <b>Mieghem i wsp. 2021</b>   | Pacjenci zdiagnozowani z migotaniem przedsionków po przezcewnikowej wymianie zastawki aortalnej | Edoksaban    | VKA        | 1 426        | Mediana: 1,5                     |
| <b>Reinecke i wsp. 2023</b>  | Pacjenci zdiagnozowani z migotaniem przedsionków na hemodializie, z CHA2DS2-VASc $\geq 2$       | Apiksaban    | VKA        | 97           | Mediana: 1,2                     |
| <b>Pokorney i wsp. 2022</b>  | Pacjenci zdiagnozowani z migotaniem przedsionków na hemodializie, z CHA2DS2-VASc $\geq 2$       | Apiksaban    | VKA        | 154          | Mediana: 1                       |
| <b>De Vriese i wsp. 2020</b> | Pacjenci zdiagnozowani z migotaniem przedsionków na hemodializie, z CHA2DS2-VASc $\geq 2$       | Rywaroksaban | VKA        | 132          | -                                |

### **13.5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ APIKSABANU W PORÓWNANIU DO RYWAROKSABANU W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z JEDNYM LUB KILKOMA CZYNNIKAMI RYZYKA - PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE**

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie Yoshimura i wsp. 2017 [1], w którym dokonano bezpośredniego porównania okołozabiegowego zastosowania apiksabanu względem rywaroksabanu, w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych zabiegowi ablacji. Pacjenci stosujący wcześniej NOAC zostali losowo przydzielani do dwóch grup:

- grupy badanej, otrzymującej apiksaban (brak danych na temat dawkowania), N=50;
- grupy kontrolnej, otrzymującej rywaroksaban (brak danych na temat dawkowania), N=55;

okołozabiegowo. Rywaroksaban podawano wieczorem i kontynuowano, natomiast podawanie apiksabanu przerwano dopiero rano w dniu zabiegu.

Dodatkowo w badaniu uwzględniono kohortę pacjentów niepoddanych randomizacji, leczonych warfaryną (którzy byli wcześniej leczeni warfaryną i kontynuowali terapię w okresie okołozabiegowym).

Dwóch pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków (1 pacjent leczony apiksabanem, 1 warfaryną), u których nie wykonano badania MRI ze względu na ich stan zdrowia, zostało wykluczonych. Badanie przeprowadzono, aby porównać ablację AF z wykorzystaniem złożonych frakcjonowanych elektrogramów przedsionkowych (CFAE) w połączeniu z izolacją żył płucnych (PVI) lub bez niej w pierwszej sesji. W drugiej sesji, u pacjentów z historią PVI, wykonaliśmy ablację CFAE w połączeniu z PVI, jeśli PVI było niekompletne. U pacjentów z historią ablacji AF z wykorzystaniem CFAE bez PVI, wykonano ablację CFAE w połączeniu z PVI. W przypadku podejrzenia zwężenia tętnicy wieńcowej  $>75\%$  w tomografii komputerowej, wykonywano jednoczesną koronarografię (CAG) przez tętnicę udową z ablacją migotania przedsionków u 11 pacjentów (7 pacjentów z napadowym i 4 z przetrwałym migotaniem przedsionków; 2 z warfaryną, 2 z rywaroksabanem i 7 z apiksabanem).

Średni wynik w skali CHADS2 u pacjentów zrandomizowanych do stosowania apiksabanu i rywaroksabanu wynosił 1,1, co wskazuje, że mieli oni co najmniej jeden czynnik ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości; najczęstszym czynnikiem ryzyka było nadciśnienie, występujące u 78,2% w grupie leczonej rywaroksabanem i 64,0% pacjentów z grupy stosującej apiksaban.

Głównym punktem końcowym była ocena występowania zatorowości mózgowej i hemopericardium w wyniku stosowania apiksabanu i rywaroksabanu.

Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki badania dotyczące porównania w fazie RCT apiksabanu względem rywaroksabanu. Pomiędzy grupami nie było znaczącej różnicy w odsetku pacjentów przyjmujących leki, takie jak leki przeciwplatekcyjne (rywaroksaban vs. apiksaban,  $p = 0,37$ ), leki przeciwnadciśnieniowe, w tym inhibitory konwertazy angiotensyny (rywaroksaban vs. apiksaban,  $p = 1,00$ ), blokery receptora angiotensyny II (rywaroksaban vs. apiksaban,  $p = 0,06$ ) i blokery kanału wapniowego (rywaroksaban vs. apiksaban,  $p = 0,77$ ).

### Zatorowość mózgowa i hemopericardium

**Tabela 138. Porównanie skuteczności apiksabanu względem rywaroksabanu w bezpośrednim porównaniu w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych ablacji [1].**

| Punkt końcowy                                    | Grupa badana<br>Apiksaban, N=50 | Grupa kontrolna,<br>rywaroksaban,<br>N=55 | RR [95% CI]^      | Wartość<br>p    | NNT/NNH<br>[95%<br>CI]^ |
|--------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|
| Objawowa choroba zakrzepowo-zatorowa/udar, n (%) | 0 (0%)                          | 0 (0%)                                    | -                 | 1,00*           | -                       |
| Bezobjawowa mikrozatorowość, n (%)               | 10 (20,0%)                      | 9 (16,4%)                                 | 1,22 [0,55; 2,71] | 0,80*<br>>0,05^ | -                       |
| Hemopericardium leczone perikardiocentezą, n (%) | 1 (2,0%)                        | 2 (3,6%)                                  | 0,55 [0,07; 4,08] | 1,00*<br>>0,05^ | -                       |

^wartość obliczona przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji. \*wartość podana w referencji.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy zastosowaniem apiksabanu i rywaroksabanu w zakresie ryzyka wystąpienia objawowej choroby zakrzepowo-zatorowej, bezobjawowej mikrozatorowości jak i hemopericardium leczonego perikardiocentezą, w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych ablacji.

**Tabela 139. Porównanie skuteczności apiksabanu względem rywaroksabanu w bezpośrednim porównaniu w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych ablacji – bezobjawowa zatorowość mózgowa w zależności od godziny rozpoczęcia zabiegu [1].**

| Grupa        | Rozpoczęcie zabiegu o 9 rano |                  | Rozpoczęcie zabiegu po południu |                  |
|--------------|------------------------------|------------------|---------------------------------|------------------|
|              | Mikrozatorowość              | Brak zatorowości | Mikrozatorowość                 | Brak zatorowości |
| Rywaroksaban | 4                            | 19               | 5                               | 27               |
| Apiksaban    | 3                            | 18               | 7                               | 22               |

Nie było znaczącej różnicy w częstości występowania bezobjawowej zatorowości mózgowej między sesją rozpoczętą o godzinie 9 rano a sesją rozpoczętą po południu.

W analizie wieloczynnikowej zarówno apiksaban (OR [95% CI] =0,72 [0,2404; 2,1367, p=0,550) jak i rywaroksaban (OR [95% CI] =0,94 [0,3324; 2,6442], p=0,903) nie były predyktorami zatorowości mózgowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, poddanych ablacji.

#### Profil bezpieczeństwa

U żadnego z pacjentów w badaniu nie wystąpił objawowy zawał mózgu (udar), przetoka przelykowo-lewoprzedsionkowa, blok węzła przedsionkowo-komorowego wysokiego stopnia ani zwężenie żyły płucnej.

### 13.6. BADANIA W TOKU

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono 4 randomizowane badania w toku/ których wyniki nie zostały opublikowane, dotyczące zastosowania apiksabanu w porównaniu z komparatorami w rozpatrywanej populacji pacjentów. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla porównania produktu leczniczego Apixaban Adamed® z komparatorami w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym charakterystykę i metody przeprowadzenia badań zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 140. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych w toku/ których wyniki nie zostały opublikowane, dotyczących zastosowania apiksabanu w porównaniu do komparatorów, w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków.**

| Ref. | Identyfikator/Tytuł/<br>Sponsor badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Rodzaj badania (Metody)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Status badania           | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Aktualna wielkość próby | Schemat leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Data rozpoczęcia / zakończenia badania        |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| [33] | <p><u>Identyfikator badania:</u><br/>NCT06953726 (VALIANT-AF-T).</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> CSP #2037T - Veterans Affairs Learning Health System Initiative to Assess Novel Screening vs. Usual Care and Treatment With Apixaban vs. Rivaroxaban in Veterans With Atrial Fibrillation (VALIANT-AF-T) Trial</p> <p><u>Sponsor badania:</u><br/>VA Office of Research and Development.</p> | <p>Badanie randomizowane, otwarte, jednośrodkowe, w układzie grup równoległych, fazy IV.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u><br/>do 3 lat.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do wystąpienia poważnego epizodu krwawienia, zgodnie z kryterium ISTH;</li> <li>- czas do wystąpienia pierwszego udaru;</li> <li>- czas do wystąpienia pierwszej zatorowości obwodowej;</li> </ul> | Jeszcze przed rekrutacją | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- weterani (mężczyźni lub kobiety), w wieku 22 lat lub starsi;</li> <li>- rozpoznanie migotania przedsionków lub ostrego zawału serca (AFL);</li> <li>- CHADS2VASc <math>\geq 3</math>;</li> <li>- możliwość przyjmowania leków doustnych i samodeklarowana chęć przestrzegania ustalonego schematu leczenia apiksabanem lub rywaroksabanem.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktualne stosowanie doustnych lub iniekcyjnych leków przeciwzakrzepowych, bez możliwości zmiany na przypisany lek badany;</li> <li>- inne wskazanie do stosowania leków przeciwzakrzepowych, takie jak zatorowość płucna;</li> <li>- przeciwwskazanie do stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych;</li> <li>- stwierdzona skaza krwotoczna;</li> </ul> | 10 000                  | <p>Apiksaban w dawce 5 mg dwa razy dziennie lub rywaroksaban w dawce 20 mg dziennie.</p> <p>Zredukowana dawka apiksabanu (2,5 mg dwa razy dziennie) zostanie podana uczestnikom spełniającym 2 z 3 kryteriów: wiek 80 lat, masa ciała 60 kg i stężenie kreatyniny w surowicy 1,5 mg/dl.</p> <p>Zredukowana</p> | Czerwiec 2025 roku do października 2033 roku. |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Ref. | Identyfikator/Tytuł/<br>Sponsor badania                                                                                                                                                                                                                                                | Rodzaj badania (Metody)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Status badania  | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Aktualna wielkość próby | Schemat leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Data rozpoczęcia / zakończenia badania |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do zgonu z dowolnej przyczyny;</li> <li>- czas do wystąpienia złożonego punktu końcowego (pierwszego udaru, zatorowości obwodowej lub zgonu z dowolnej przyczyny);</li> <li>- czas do pierwszej hospitalizacji związanej z niewydolnością serca, zawałem, lub ostrym zespołem wieńcowym;</li> <li>- czas do wystąpienia zatorowości obwodowej.</li> </ul>                                                                                                                               |                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ciąża lub laktacja;</li> <li>- stwierdzone reakcje alergiczne lub nietolerancja apiksabanu lub rywaroksabanu;</li> <li>- szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) lub <math>&lt; 30</math> ml/min;</li> <li>- mechaniczna zastawka serca;</li> <li>- umiarkowane lub ciężkie zwężenie zastawki mitralnej;</li> <li>- zamknięcie, wycięcie lub podwiązanie lewego przedsionka w wywiadzie;</li> <li>- aktualne lub planowane stosowanie rytonawiru, itrakonazolu lub ketokonazolu;</li> <li>- operacja kardiochirurgiczna lub torakochirurgiczna w ciągu ostatnich 3 miesięcy.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         | <p>dawka rywaroksabanu (15 mg raz dziennie) zostanie podana uczestnikom z kliresem kreatyniny 15–50 ml/min.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                        |
| [34] | <p><u>Identyfikator badania:</u><br/>NCT04642430 (COBRRA-AF).</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u><br/>Comparison of Bleeding Risk Between Rivaroxaban and Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation.</p> <p><u>Sponsor badania:</u><br/>Ottawa Hospital Research Institute.</p> | <p>Badanie randomizowane, pragmatyczne, pojedynczo zaślepione, w układzie grup równoległych, wielośrodkowe, fazy IV.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u><br/>1 rok.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wskaźnik uznanych klinicznie istotnych zdarzeń krwawienia (CRB);</li> <li>- poważne krwawienia;</li> <li>- inne niż poważne krwawienia;</li> <li>- udar/przemijający napad niedokrwieny;</li> <li>- zgony z jakiegokolwiek przyczyny;</li> </ul> | Trwa rekrutacja | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>- nowo rozpoznane migotanie przedsionków potwierdzone w EKG ze wskazaniem do rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego zgodnie z wytycznymi Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klirens kreatyniny <math>\leq 15</math> ml/min, obliczony za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta;</li> <li>- jakiegokolwiek przeciwwskazania do leczenia przeciwzakrzepowego apiksabanem lub rywaroksabanem, określone przez lekarza prowadzącego, takie jak między innymi: czynne krwawienie, zastawka mechaniczna w wywiadzie, inne wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego (np. zastawki mechaniczne, zakrzepica żylna), podwójne stosowanie leków przeciwplatekcyjnych, znana choroba wątroby z koagulopatią, stosowanie leków przeciwwskazanych (silne induktory/inhibitory CYP 3A4/5, glikoproteiny P), ciąża lub karmienie piersią</li> </ul> | 3 018                   | <p>Apiksabanu 5 mg doustnie, dwa razy dziennie przez 12 miesięcy leczenia. Zmniejszenie dawki do 2,5 mg dwa razy dziennie będzie miało zastosowanie, jeśli pacjenci spełniają 2 z 3 poniższych kryteriów: wiek <math>&gt; 80</math> lat; masa ciała <math>&lt; 60</math> kg; kreatynina <math>&gt; 133</math> mikromol/l vs rywaroksaban 20 mg doustnie, raz dziennie przez 12 miesięcy leczenia. U pacjentów z kliresem</p> | Lipiec 2021 – grudzień 2027            |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Ref. | Identyfikator/Tytuł/<br>Sponsor badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Rodzaj badania (Metody)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Status badania              | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Aktualna wielkość próby | Schemat leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Data rozpoczęcia / zakończenia badania |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- stopień przestrzegania zaleceń;</li> <li>- inkrementalny wskaźnik efektywności kosztowej.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         | <p>kreatyniny <math>&lt;50</math> ml/min może być konieczne zmniejszenie dawki do 15 mg na dobę.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                        |
| [35] | <p><u>Identyfikator badania:</u><br/>NCT03129490 (DANNOAC-AF).</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> The Danish Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulation Study. A Cluster Randomized Study Comparing Safety and Efficacy of Edoxaban, Apixaban, Rivaroxaban and Dabigatran for Oral Anticoagulation in Atrial Fibrillation (DANNOAC-AF).</p> <p><u>Sponsor badania:</u><br/>Herlev and Gentofte Hospital.</p> | <p>Badanie randomizowane, pojedynczo zamaskowane, wieloośrodkowe, w układzie skrzyżowanym, fazy IV.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u><br/>2 lata.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- złożony punkt końcowy obejmujący udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zdarzenie zakrzepowo-zatorowe lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li> <li>- krwawienie wymagające hospitalizacji; <ul style="list-style-type: none"> <li>- udar;</li> <li>- zawał serca;</li> </ul> </li> <li>- zdarzenia zakrzepowo-zatorowe;</li> <li>- zgon z dowolnej przyczyny;</li> <li>- przerwanie terapii i stosowanie się do zaleceń.</li> </ul> | Aktywne, ale bez rekrutacji | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie migotania lub trzepotania przedsionków w przychodni lub przy wypisie ze szpitala;</li> <li>- recepta na NOAC z duńskiej apteki w ciągu 14 dni od wypisu lub wizyty w przychodni;</li> <li>- dorośli pacjenci.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recepta na lek NOAC wystawiona w ciągu 90 dni przed wizytą w szpitalu lub przychodni w związku z migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków.</li> </ul> | 11 000                  | <p>Po randomizacji, grupa będzie stosować dabigatran u wszystkich pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, o ile będzie to możliwe, przez sześć miesięcy. Następnie grupa będzie stosować pozostałe trzy leki z grupy NOAC przez sześć miesięcy, po jednym na raz.</p> <p>Analogicznie w przypadku grup stosujących pozostałe NOAC (apiksaban, rywaroksaban i edoksaban). Wszystkie leki będą stosowane doustnie.</p> | Kwiecień 2023 – październik 2027       |

| Ref. | Identyfikator/Tytuł/<br>Sponsor badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Rodzaj badania (Metody)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Status badania  | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Aktualna wielkość próby | Schemat leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Data rozpoczęcia / zakończenia badania |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| [36] | <p><u>Identyfikator badania:</u><br/>NCT02666157 (DARING-AF)</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u><br/>Comparison of Efficacy and Safety Among DAbigatran, RIvaroxaban, and ApixabaN in Patients HavinG Non-Valvular Atrial Fibrillation in Taiwan (DARING-AF Study)</p> <p><u>Sponsor badania:</u><br/>Brigham and Women's Hospital.</p> | <p>Badanie randomizowane, otwarte, w układzie grup równoległych, wielośrodkowe, fazy IV.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u><br/>Do 3 lat.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do wystąpienia poważnych zdarzeń zatorowych;</li> <li>- czas do wystąpienia poważnych zdarzeń zatorowych lub zgonu;</li> <li>- czas do wystąpienia poważnych zdarzeń zatorowych lub zgonu;</li> <li>- wystąpienia klinicznie istotnych krwawień;</li> <li>- czas do wystąpienia udaru, zatorowości obwodowej, przemijającego napadu niedokrwienego, zatorowości płucnej, zgonu, ostrego zawału serca, zgonu z przyczyn naczyniowych.</li> <li>- Hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca, zaawansowanej przewlekłej choroby nerek, wstrząsu kardiogenego, rewaskularyzacji lub choroby tętnic obwodowych, rewaskularyzacji lub choroby</li> </ul> | Status nieznany | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Rozpoznane migotanie przedsionków (napadowe lub przetrwałe/utrwalone), kwalifikujące się do leczenia NOAC i gotowość do leczenia oraz spełnienie co najmniej jedno z poniższych kryteriów: - przebyty udar niedokrwieny, przemijający incydent niedokrwieny lub zatorowość systemowa;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- frakcja wyrzutowa lewej komory <math>\leq 40\%</math> (udokumentowana echokardiografią lub wentrykulografią kontrastową);</li> <li>- objawowa zastoinowa niewydolność serca (<math>\geq 2</math>. klasa czynnościowa wg New York Heart Association) w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym;</li> <li>- wiek <math>\geq 75</math> lat;</li> <li>- wiek <math>\geq 65</math> lat, ale <math>&lt; 75</math> lat z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub chorobą wieńcową.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- znana ciężka (tj. istotna hemodynamicznie) stenozą mitralną, niezależnie od przebytej operacji;</li> <li>- czas od wystąpienia udaru <math>\leq 7</math> dni;</li> <li>- skłonność do krwawień;</li> <li>- klirens kreatyniny <math>\leq 30</math> ml/min;</li> <li>- znana aktywna choroba wątroby (utrzymujące się podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej lub fosfatazy alkalicznej <math>\geq 3 \times</math> GGN; lub zaawansowana marskość wątroby <math>\geq</math> Pugh B);</li> <li>- ciąża;</li> <li>- niedawno udokumentowana aktywna choroba nowotworowa lub radioterapia (<math>\leq 6</math> miesięcy) i brak przewidywanego przeżycia 3 lat;</li> <li>- brak świadomej zgody na udział w badaniu;</li> <li>- stany inne niż migotanie przedsionków, wymagające leczenia przeciwzakrzepowego;</li> <li>- niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <math>&lt; 90</math> g/l) lub trombocytopenia (liczba płytek krwi <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math>);</li> </ul> | 3 672                   | <p>dabigatran (110 lub 150 mg dwa razy dziennie) vs rywaroksaban (15 lub 20 mg dziennie) vs apiksaban (5 mg dwa razy dziennie) w dawkach i częstotliwościach zatwierdzonych przez Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej Tajwanu.</p> <p>Zmniejszone dawki (dabigatran 110 mg dwa razy dziennie, rywaroksaban 10 lub 15 mg dziennie lub apiksaban 2,5 mg dwa razy dziennie) są dozwolone w podgrupie pacjentów spełniających jedno lub więcej z następujących kryteriów: wiek co najmniej 80 lat, masa ciała nieprzekraczająca 60 kg, stężenie</p> | Styczeń 2016 – grudzień 2018           |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Ref. | Identyfikator/Tytuł/<br>Sponsor badania | Rodzaj badania (Metody)                                                                                                                                                                                              | Status badania | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Aktualna wielkość próby | Schemat leczenia                                                                                                           | Data rozpoczęcia / zakończenia badania |
|------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|      |                                         | tętnic wieńcowych, rewaskularyzacji lub zwężenia tętnic;<br>- czas do występowania poważnego krwawienia, krwawienia zagrażającego życiu, mniejszego krwawienia, istotnego klinicznie krwawienia, innego niż poważne. |                | - utrzymujące się niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe $>180$ mmHg lub ciśnienie rozkurczowe) ciśnienie $>100$ mmHg);<br>- aktywne infekcyjne zapalenie wsierdza;<br>- pacjenci uznani przez badacza za niewiarygodnych lub których oczekiwana długość życia jest krótsza niż przewidywany czas trwania badania z powodu chorób współistniejących lub u których występuje jakiegokolwiek schorzenie, które zdaniem badacza uniemożliwiłoby bezpieczny udział w badaniu. |                         | kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg na decylitr (133 $\mu$ mol na liter) lub klirens kreatyniny około 30–49 ml na minutę). |                                        |

NOAC - doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K; NYHA - Skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca.

### 13.7. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA APIKSABANY

Dodatkową analizę bezpieczeństwa apiksabanu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Apixaban Adamed® [21], dane ze zgłoszeń o zdarzeniach niepożądanych zgłaszane do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [22], najważniejsze informacje dotyczące przepisywania produktu leczniczego zawierającego apiksaban wydane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [23], 9 referencji (meta-analizy sieciowe - NMA/ meta-analizy) dotyczące oceny bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z komparatorami w analizowanym wskazaniu [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32].

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania apiksabanu przedstawiono w rozdziale 6.1.

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban, tabletki powlekane) [21]**

##### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

U dorosłych bezpieczeństwo apiksabanu zostało sprawdzone w 7 badaniach klinicznych fazy III ponad 21 000 pacjentów: u ponad 5 000 pacjentów w badaniach dotyczących zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, u ponad 11 000 pacjentów w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) i u ponad 4 000 pacjentów w badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP, przy średniej całkowitej ekspozycji przez 20 dni, 1,7 lat i 221 dni, odpowiednio.

Częste działania niepożądane obejmowały krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak.

W badaniach dotyczących zapobiegania ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego ogółem działania niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. W badaniach porównujących apiksaban z enoksaparyną ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 10%.

W badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 24,3% w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną oraz 9,6% w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym. W badaniu porównującym apiksaban z warfaryną częstość występowania dużych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbytnicy) po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,76% w skali roku. Częstość występowania dużych krwawień

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



wewnątrzkrążkowych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18% w skali roku.

W badaniach dotyczących leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobiegania nawrotowej ZŻG i ZP ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 15,6% w badaniu porównującym apiksaban z enoksaparyną/warfaryną oraz 13,3% w badaniu porównującym apiksaban z placebo.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) – u dorosłych, u których ten produkt leczniczy stosowano w ramach zapobiegania epizodom ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, niezastawkowego migotania przedsionków (NVAf) oraz leczenia ZŻG i ZP, zapobiegania nawrotowej ZŻG i ZP, jak również u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do  $< 18$  lat, u których ten produkt stosowano w ramach leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ.

Dane dotyczące częstości działań niepożądanych u dzieci i młodzieży, przedstawione w poniższej tabeli, pochodzą z badania CV185325, w którym pacjenci otrzymywali apiksaban w ramach leczenia ŻChZZ i zapobiegania nawrotom ŻChZZ.

**Tabela 141. Zestawienia działań niepożądanych podczas stosowania apiksabanu w zarejestrowanych wskazaniach [21].**

| Klasyfikacja układów i narządów                               | Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego | Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka | Leczenie ZŻG i ZP oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u pacjentów dorosłych | Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                     |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                                         |
| <b>Niedokrwistość</b>                                         | Często                                                                                                                 | Często                                                                                                                                                           | Często                                                                        | Często                                                                                                  |
| <b>Małopłytkowość</b>                                         | Niezbyt często                                                                                                         | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Często                                                                        | Często                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                     |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                                         |
| <b>Nadwrażliwość, obrzęk alergiczny i anafilaksja</b>         | Rzadko                                                                                                                 | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Niezbyt często                                                                | Często†                                                                                                 |
| <b>Świąd</b>                                                  | Niezbyt często                                                                                                         | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Niezbyt często*                                                               | Często                                                                                                  |
| <b>Obrzęk naczynioruchowy</b>                                 | Częstość nieznana                                                                                                      | Częstość nieznana                                                                                                                                                | Częstość nieznana                                                             | Częstość nieznana                                                                                       |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                            |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                                         |
| <b>Krwotok śródmózgowy†</b>                                   | Częstość nieznana                                                                                                      | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Rzadko                                                                        | Częstość nieznana                                                                                       |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                         |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                                         |
| <b>Krwawienie w obrębie oka (w tym krwawienie spojówkowe)</b> | Rzadko                                                                                                                 | Często                                                                                                                                                           | Niezbyt często                                                                | Częstość nieznana                                                                                       |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                  |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                                         |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Klasyfikacja układów i narządów                                                                                                                                                                          | Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego | Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka | Leczenie ŻŻG i ŻP oraz zapobieganie nawrotowej ŻŻG i ŻP u pacjentów dorosłych | Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Krwawienie, krwiak                                                                                                                                                                                       | Często                                                                                                                 | Często                                                                                                                                                           | Często                                                                        | Często                                                                                                  |
| Hipotonia (w tym hipotonia okołozabiegowa)                                                                                                                                                               | Niezbyt często                                                                                                         | Często                                                                                                                                                           | Niezbyt często                                                                | Często                                                                                                  |
| Krwawienie wewnątrzbrzuszne                                                                                                                                                                              | Częstość nieznana                                                                                                      | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Częstość nieznana                                                             | Częstość nieznana                                                                                       |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>                                                                                                                                    |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                                         |
| Krwawienie z nosa                                                                                                                                                                                        | Niezbyt często                                                                                                         | Często                                                                                                                                                           | Często                                                                        | Bardzo często                                                                                           |
| Krwiotłucie                                                                                                                                                                                              | Rzadko                                                                                                                 | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Niezbyt często                                                                | Częstość nieznana                                                                                       |
| Krwawienie w obrębie układu oddechowego                                                                                                                                                                  | Częstość nieznana                                                                                                      | Rzadko                                                                                                                                                           | Rzadko                                                                        | Częstość nieznana                                                                                       |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                                                                                                                                                        |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                                         |
| Nudności                                                                                                                                                                                                 | Często                                                                                                                 | Często                                                                                                                                                           | Często                                                                        | Często                                                                                                  |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego                                                                                                                                                                        | Niezbyt często                                                                                                         | Często                                                                                                                                                           | Często                                                                        | Częstość nieznana                                                                                       |
| Krwawienie z żyłaków odbytu                                                                                                                                                                              | Częstość nieznana                                                                                                      | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Niezbyt często                                                                | Częstość nieznana                                                                                       |
| Krwawienie z jamy ustnej                                                                                                                                                                                 | Częstość nieznana                                                                                                      | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Często                                                                        | Częstość nieznana                                                                                       |
| Obecność świeżej krwi w kale                                                                                                                                                                             | Niezbyt często                                                                                                         | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Niezbyt często                                                                | Często                                                                                                  |
| Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł                                                                                                                                                             | Rzadko                                                                                                                 | Często                                                                                                                                                           | Często                                                                        | Często                                                                                                  |
| Krwawienie zaotrzewnowe                                                                                                                                                                                  | Częstość nieznana                                                                                                      | Rzadko                                                                                                                                                           | Częstość nieznana                                                             | Częstość nieznana                                                                                       |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                                                                                                                                                              |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                                         |
| Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi | Niezbyt często                                                                                                         | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Niezbyt często                                                                | Często                                                                                                  |
| Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy                                                                                                                                                        | Niezbyt często                                                                                                         | Często                                                                                                                                                           | Często                                                                        | Częstość nieznana                                                                                       |
| Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej                                                                                                                                                       | Niezbyt często                                                                                                         | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Często                                                                        | Często                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                                                                                                                                                              |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                                         |
| Wysypka                                                                                                                                                                                                  | Częstość nieznana                                                                                                      | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Często                                                                        | Często                                                                                                  |
| Łysienie                                                                                                                                                                                                 | Rzadko                                                                                                                 | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Niezbyt często                                                                | Często                                                                                                  |
| Rumień wielopostaciowy                                                                                                                                                                                   | Częstość nieznana                                                                                                      | Bardzo rzadko                                                                                                                                                    | Częstość nieznana                                                             | Częstość nieznana                                                                                       |
| Zapalenie naczyń krwionośnych skóry                                                                                                                                                                      | Częstość nieznana                                                                                                      | Częstość nieznana                                                                                                                                                | Częstość nieznana                                                             | Częstość nieznana                                                                                       |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>                                                                                                                                                 |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                                         |
| Krwawienie do mięśni                                                                                                                                                                                     | Rzadko                                                                                                                 | Rzadko                                                                                                                                                           | Niezbyt często                                                                | Częstość nieznana                                                                                       |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                                                                                                                                                                 |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                                         |
| Krwimocz                                                                                                                                                                                                 | Niezbyt często                                                                                                         | Często                                                                                                                                                           | Często                                                                        | Często                                                                                                  |
| Częstość nieznana                                                                                                                                                                                        | Częstość nieznana                                                                                                      | Częstość nieznana                                                                                                                                                | Częstość nieznana                                                             | Częstość nieznana                                                                                       |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Klasyfikacja układów i narządów                                                                                                                                                                                                                                                            | Zapobieganie ŻChZZ u dorosłych pacjentów poddawanych operacji planowej protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego | Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka | Leczenie ŻŻG i ŻP oraz zapobieganie nawrotowej ŻŻG i ŻP u pacjentów dorosłych | Leczenie ŻChZZ i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                                         |
| Nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwawienie w obrębie układu moczowo-płciowego                                                                                                                                                                                                           | Niezbyt często                                                                                                         | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Często                                                                        | Bardzo często                                                                                           |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                                         |
| Krwawienie w miejscu podania leku                                                                                                                                                                                                                                                          | Częstość nieznana                                                                                                      | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Niezbyt często                                                                | Częstość nieznana                                                                                       |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                                         |
| Dodatni wynik badania na krew utajoną                                                                                                                                                                                                                                                      | Częstość nieznana                                                                                                      | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Niezbyt często                                                                | Częstość nieznana                                                                                       |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                                                                                         |
| Wylew podskórny                                                                                                                                                                                                                                                                            | Często                                                                                                                 | Często                                                                                                                                                           | Często                                                                        | Często                                                                                                  |
| Krwawienie pooperacyjne (w tym krwiak pooperacyjny, krwawienie z rany, krwiak w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego i krwawienie w miejscu założenia wenflonu), wyciek z rany, krwawienie z miejsca nacięcia tkanek (w tym krwiak w miejscu nacięcia tkanek), krwawienie śródoperacyjne | Niezbyt często                                                                                                         | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Niezbyt często                                                                | Często                                                                                                  |
| Krwawienie urazowe                                                                                                                                                                                                                                                                         | Częstość nieznana                                                                                                      | Niezbyt często                                                                                                                                                   | Niezbyt często                                                                | Częstość nieznana                                                                                       |

ŻChZZ - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; ŻŻG - zakrzepica żył głębokich; ŻP - zatorowość płucna.

\* W badaniu CV185057 (długoterminowe zapobieganie ŻChZZ) nie było przypadków uogólnionego świądu.

† Termin „krwotok śródmózgowy” odnosi się do wszelkich krwotoków śródczaszkowych lub wewnątrzkraniowych (na przykład udar krwotoczny mózgu, krwotok do skorupy mózgowia, krwotok do mózdzku, krwawienie dokomorowe lub krwotok podtwardówkowy).

‡ Obejmuje to reakcję anafilaktyczną, nadwrażliwość na leki i nadwrażliwość.

§ Obejmuje obfite krwawienie miesiączkowe, krwawienie międzymiesiączkowe i krwotok z pochwy.

Zastosowaniu apiksabanu może towarzyszyć zwiększone ryzyko utajonego lub jawnego krwawienia z każdej tkanki lub narządu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Objawy przedmiotowe, podmiotowe i ciężkość mogą być różne w zależności od lokalizacji i stopnia lub nasilenia krwawienia.

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania apiksabanu oceniano w 1 badaniu klinicznym fazy I oraz w 3 badaniach klinicznych fazy II/III, z udziałem 970 pacjentów. Spośród nich 568 otrzymało co najmniej jedną dawkę apiksabanu, a średni łączny czas ekspozycji wynosił odpowiednio 1, 24, 331 i 80 dni. Pacjenci

otrzymywali dawki apiksabanu dostosowane do ich masy ciała, w postaci farmaceutycznej odpowiedniej do wieku.

Ogólnie profil bezpieczeństwa apiksabanu u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do  $< 18$  lat był podobny do tego u dorosłych i był na ogół spójny w różnych grupach wiekowych dzieci i młodzieży.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dzieci i młodzieży były krwawienie z nosa i nieprawidłowe krwawienie z pochwy.

U dzieci i młodzieży krwawienie z nosa (bardzo często), nieprawidłowe krwawienie z pochwy (bardzo często), nadwrażliwość i anafilaksja (często), świąd (często), hipotensja (często), hematochezja (często), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (często), łysienie (często) i krwawienie pooperacyjne (często) były zgłaszane częściej niż u dorosłych leczonych apiksabanem, ale w tej samej kategorii częstości, co u dzieci i młodzieży w grupie leczonej standardowo; jedyny wyjątek stanowiło nieprawidłowe krwawienie z pochwy, które zgłaszano z częstością występowania „często” w grupie leczonej standardowo. We wszystkich przypadkach, z wyjątkiem jednego, u dzieci i młodzieży poddawanych jednocześnie chemioterapii z powodu nowotworu złośliwego zgłoszono zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

## Przedawkowanie

Przedawkowanie apiksabanu może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych należy przerwać leczenie i zlokalizować miejsca krwawienia. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniego leczenia, np. hemostazy chirurgicznej, przetoczenia świeżo mrożonego osocza lub podawania leku odwracającego działanie inhibitorów czynnika Xa.

W kontrolowanych badaniach klinicznych apiksaban podawany doustnie zdrowym osobom dorosłym w dawkach do 50 mg na dobę przez 3 do 7 dni (25 mg dwa razy na dobę przez 7 dni lub 50 mg raz na dobę przez 3 dni) nie wywierał klinicznie istotnych działań niepożądanych.

U zdrowych osób dorosłych podanie węgla aktywnego 2 i 6 godzin po spożyciu dawki 20 mg apiksabanu zmniejszało średnią wartość AUC apiksabanu o odpowiednio 50% i 27% i nie miało wpływu na wartość  $C_{max}$ . Średni okres półtrwania apiksabanu zmniejszył się z 13,4 godziny po przyjęciu samego apiksabanu do 5,3 godziny oraz 4,9 godziny, gdy podano węgiel aktywny odpowiednio 2 i 6 godzin po przyjęciu apiksabanu. Zatem podanie węgla aktywnego może być przydatne w leczeniu przedawkowania apiksabanu lub po przypadkowym spożyciu tego produktu.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) po podaniu pojedynczej dawki 5 mg apiksabanu doustnie hemodializa zmniejszała wartość AUC apiksabanu o 14%. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była skutecznym sposobem leczenia podczas przedawkowania apiksabanu.

W sytuacjach, w których niezbędne jest odwrócenie efektu przeciwzakrzepowego z powodu zagrażającego życiu lub niekontrolowanego krwawienia, dla dorosłych dostępny jest lek odwracający działanie inhibitorów czynnika Xa (andeksanet alfa). Można także rozważyć podanie koncentratów

czynników zespołu protrombiny (PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. U zdrowych osób odwrócenie działań farmakodynamicznych apiksabanu ocenianych na podstawie zmian w teście generacji trombiny było ewidentne w momencie zakończenia infuzji, a wartości wyjściowe uzyskano w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia 30-minutowej infuzji PCC zawierającego 4 czynniki krzepnięcia. Jednakże nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu PCC zawierających 4 czynniki krzepnięcia w celu zatrzymania krwawienia u osób, którym podano apiksaban. Obecnie nie ma doświadczenia z zastosowaniem rekombinowanego czynnika VIIa u osób otrzymujących apiksaban. Można rozważyć podanie kolejnej dawki rekombinowanego czynnika VIIa, a samą dawkę zmodyfikować w oparciu o stopień zmniejszenia krwawienia.

Nie określono swoistego antagonizującego leku (andeksanet alfa) odwracającego działanie farmakodynamiczne apiksabanu u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego dla andeksanetu alfa). Można również rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie PCC lub rekombinowanego czynnika VIIa.

W zależności od dostępności lokalnej, w przypadku dużego krwawienia należy rozważyć konsultację eksperta w dziedzinie krzepnięcia krwi.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ryzyko krwawienia

Tak jak w przypadku stosowania innych leków przeciwzakrzepowych, należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących apiksaban ze względu na objawy krwawienia. Zaleca się zachowanie ostrożności po zastosowaniu apiksabanu w stanach przebiegających ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. W razie wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać podawanie apiksabanu.

Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na produkt leczniczy, kalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. przedawkowanie oraz nagły zabieg chirurgiczny.

Dla dorosłych dostępny jest swoisty antagonizujący lek (andeksanet alfa) odwracający działanie farmakodynamiczne apiksabanu. Nie ustalono jednak jego skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego andeksanet alfa). Można rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie koncentratów kompleksu protrombiny (ang. *prothrombin complex concentrate*, PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktów zawierających 4-czynnikowe PCC w celu zahamowania krwawienia u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban.

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, jednoczesne stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane.

Jednoczesne stosowanie apiksabanu z lekami przeciwplatekowymi zwiększa ryzyko krwawienia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy.

Po zabiegach chirurgicznych nie zaleca się stosowania innych inhibitorów agregacji płytek krwi jednocześnie z apiksabanem.

U pacjentów z migotaniem przedsionków w stanie uzasadniającym stosowanie pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwplatekowej należy przeprowadzić szczegółową ocenę potencjalnych korzyści w kontekście możliwych zagrożeń przed jednoczesnym zastosowaniem takiego leczenia i apiksabanu.

W badaniu klinicznym z udziałem dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) zwiększało ryzyko dużego krwawienia podczas stosowania apiksabanu z 1,8% w skali roku do 3,4% w skali roku, jak też zwiększało ryzyko krwawienia podczas stosowania warfaryny z 2,7% do 4,6% w skali roku. W tym badaniu klinicznym jedynie ograniczona liczba pacjentów (2,1%) stosowała równocześnie podwójną terapię przeciwplatekową.

Badanie kliniczne obejmowało pacjentów z migotaniem przedsionków oraz OZW i (lub) poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *percutaneous coronary interventions*, PCI), u których planowany okres leczenia inhibitorem P2Y<sub>12</sub>, w skojarzeniu z ASA albo bez jednoczesnego podawania ASA, oraz doustnym lekiem przeciwzakrzepowym [apiksabanem lub antagonistami witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*, VKA)] wynosił 6 miesięcy. Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie ASA u pacjentów leczonych apiksabanem zwiększa ryzyko dużego krwawienia zdefiniowanego według kryteriów Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ang. *International Society on Thrombosis and Hemostasis*, ISTH) lub krwawienia istotnego klinicznie innego niż duże (ang. *clinically relevant non-major*, CRNM) z 16,4% do 33,1% w skali roku.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka po ostrym zespole wieńcowym bez migotania przedsionków, u których występowało wiele chorób współistniejących dotyczących serca oraz innych układów i którzy otrzymywali ASA lub skojarzenie ASA z kłopidogrelem, zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia dużego krwawienia spełniającego kryteria ISTH wśród pacjentów otrzymujących apiksaban (5,13% w skali roku) w porównaniu z placebo (2,04% w skali roku).

W badaniu CV185325 nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie krwawień u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce  $\leq 165$  mg na dobę.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



### Stosowanie produktów leczniczych o działaniu trombolitycznym w leczeniu ostrego udaru niedokrwienności

Doświadczenia ze stosowaniem produktów leczniczych o działaniu trombolitycznym w celu leczenia ostrego udaru niedokrwienności u pacjentów otrzymujących apiksaban są bardzo ograniczone.

### Pacjenci z protezami zastawek serca

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności apiksabanu u pacjentów z protezami zastawek serca, z lub bez migotania przedsionków. Z tego względu nie zaleca się stosowania apiksabanu w tej grupie pacjentów.

Apiksaban nie był badany u dzieci i młodzieży z protezami zastawek serca, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu w tej populacji pacjentów.

### Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym

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

### Zabiegi chirurgiczne i inne zabiegi inwazyjne

Apiksaban należy odstawić co najmniej 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym umiarkowanym lub dużym ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których nie można wykluczyć możliwości krwawienia istotnego klinicznie lub w których ryzyko krwawienia byłoby nieakceptowalne.

Apiksaban należy odstawić co najmniej 24 godziny przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym małym ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których można oczekiwać, że ewentualne krwawienie będzie minimalne, wystąpi w stosunkowo bezpiecznej lokalizacji bądź będzie łatwe do opanowania.

Jeżeli nie ma możliwości odroczenia zabiegu chirurgicznego lub zabiegu inwazyjnego, wówczas należy zachować ostrożność i brać pod uwagę zwiększone ryzyko krwawienia. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu.

Stosowanie apiksabanu należy wznowić możliwie jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile sytuacja kliniczna na to pozwala i o ile uzyskano odpowiednią hemostazę.

U pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków nie ma konieczności przerywania leczenia apiksabanem.

#### Tymczasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego

Odstawienie produktów leczniczych przeciwzakrzepowych, w tym także apiksabanu, z powodu czynnego krwawienia, planowej operacji chirurgicznej lub zabiegów inwazyjnych naraża pacjentów na podwyższone ryzyko zakrzepicy. Należy unikać opóźnień w leczeniu, a w przypadku konieczności tymczasowego przerwania stosowania apiksabanu z dowolnego powodu, leczenie należy wznowić możliwie jak najszybciej.

#### Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie lędźwiowe

Po zastosowaniu znieczulenia centralnego (podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego, pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe w ramach prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych są narażeni na ryzyko wystąpienia krwaka podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego, który może prowadzić do długotrwałego lub trwałego porażenia. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika nadtwardówkowego lub jednoczesne stosowanie leków wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. Stałe cewniki nadtwardówkowe lub dokanałowe należy usunąć co najmniej 5 godzin przed podaniem pierwszej dawki apiksabanu. Pourazowe lub wielokrotne nakłucie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe może także zwiększać takie ryzyko. Pacjentów należy często kontrolować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń neurologicznych (np. drętwienia lub osłabienia kończyn dolnych, zaburzeń czynności jelit i pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzeń neurologicznych niezbędne jest pilne postawienie rozpoznania i pilne leczenie. Przed zastosowaniem interwencji centralnej, lekarz powinien rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia związane z taką interwencją u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub u pacjentów, którzy mają otrzymywać leki przeciwzakrzepowe w profilaktyce zakrzepów.

Nie ma doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem apiksabanu u pacjentów z założonym na stałe cewnikiem dokanałowym lub nadtwardówkowym. Jeżeli istnieje taka potrzeba i w oparciu o dane dotyczące farmakokinetyki produktu, między podaniem ostatniej dawki apiksabanu a usunięciem cewnika powinno upłynąć 20-30 godzin (tj. 2 x okres półtrwania leku). Przed usunięciem cewnika należy pominąć co najmniej jedną dawkę produktu. Następną dawkę apiksabanu można podać nie wcześniej niż po upływie 5 godzin od usunięcia cewnika. Podobnie jak w przypadku wszystkich nowych przeciwzakrzepowych produktów leczniczych, doświadczenie z blokadą centralną jest ograniczone, w związku z czym zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy stosowaniu apiksabanu w obecności blokady centralnej.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Brak dostępnych danych dotyczących czasu założenia lub usunięcia cewnika centralnego u dzieci i młodzieży przyjmujących apiksaban. W takich przypadkach należy zaprzestać stosowania apiksabanu i rozważyć zastosowanie krótko działającego pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego.

#### Pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej

Apiksaban nie jest zalecany do stosowania w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apiksabanu w tych sytuacjach klinicznych.

#### Pacjenci z czynną chorobą nowotworową

Pacjenci z czynną chorobą nowotworową mogą być narażeni na duże ryzyko zarówno żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak i epizodów krwawienia. Jeśli rozważa się stosowanie apiksabanu w leczeniu ZZG lub ZP u pacjentów z chorobą nowotworową, należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

##### *Dorośli pacjenci*

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że stężenia apiksabanu w osoczu są zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, leczeniu ZZG, leczeniu ZP, zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę).

W zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę) oraz pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy  $\geq 1,5$  mg/dL (133 mikromole/L) w powiązaniu z wiekiem  $\geq 80$  lat lub masą ciała  $\leq 60$  kg należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę.

Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirensem kreatyniny  $< 15$  mL/minutę lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i dlatego nie należy podawać tego produktu tym pacjentom.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



### Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem może zwiększać się ryzyko wystąpienia krwotoku.

Ponadto, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u pacjentów w podeszłym wieku, z powodu potencjalnie większego ryzyka krwawienia.

### Masa ciała

U dorosłych mała masa ciała ( $< 60$  kg) może zwiększać ryzyko krwotoku.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Apiksaban jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z chorobą wątroby przebiegającą z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy go stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B skali Childa-Pugha).

Pacjenci, którzy mają podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych  $ALT/AspAT > 2 \times GGN$  oraz stężenie bilirubiny całkowitej  $\geq 1,5 \times GGN$ , zostali wyłączeni z badań klinicznych. W związku z powyższym apiksaban należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów. Przed rozpoczęciem leczenia apiksabanem należy wykonać badania czynności wątroby.

Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby.

### Interakcje z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) i glikoproteiny P (P-gp)

Stosowanie apiksabanu nie jest zalecane u pacjentów otrzymujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A4 i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym, takie jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir). Wymienione produkty lecznicze mogą zwiększać ekspozycję na apiksaban dwukrotnie lub więcej w obecności dodatkowych czynników, które zwiększają ekspozycję na apiksaban (np. ciężkie zaburzenia czynności nerek).

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp.

### Interakcje z induktorami CYP3A4 i P-gp

Równoczesne stosowanie apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na

apiksaban o  $\sim 50\%$ . W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków obserwowano zmniejszoną skuteczność oraz zwiększone ryzyko krwawień podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 oraz P-gp w porównaniu do stosowania apiksabanu w monoterapii.

U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym obowiązują następujące zalecenia:

- apiksaban należy stosować z ostrożnością w zapobieganiu ŻChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP;

- nie należy stosować apiksabanu w leczeniu ZZG i leczeniu ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi induktorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp.

#### Operacyjne leczenie złamania szyjki kości udowej

Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w badaniach klinicznych u pacjentów poddawanych operacyjnemu leczeniu złamania szyjki kości udowej. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów.

#### Parametry laboratoryjne

Zgodnie z oczekiwaniami, w świetle mechanizmu działania apiksabanu, ten produkt leczniczy wpływa na wyniki badań krzepnięcia [np. czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)]. Zmiany wyników badań krzepnięcia, obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej, były małe i wykazywały wysoką zmienność.

#### Informacje o substancjach pomocniczych

Apixaban Adamed zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Apixaban Adamed zawiera barwniki azowe (żółcień pomarańczową FCF (E110) i tartrazynę (E102), które mogą powodować reakcje alergiczne.

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

## **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania apiksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania apiksabanu w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy apiksaban lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane pochodzące z badań na zwierzętach wskazują na przenikanie apiksabanu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać i (lub) wstrzymać leczenie apiksabanem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Badania przeprowadzone na zwierzętach, którym podawano apiksaban, nie wykazały wpływu produktu leczniczego na płodność.

## **Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynne, istotne klinicznie krwawienie.
- Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia.
- Zmiana chorobowa lub stan chorobowy, jeśli uważa się, że stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia dużego krwawienia. Może obejmować występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, operacja mózgu, kręgosłupa lub operacja okulistyczna, niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzona lub podejrzewana obecność żylaków przełyku, wady rozwojowe układu tętniczo-żylnego, tętniaki naczyniowe lub duże nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.
- Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks, itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, dabigatranu eteksykan, itp.), z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, sytuacji, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta, albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków.

## **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Inhibitory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie apiksabanu z ketokonazolem (w dawce 400 mg raz na dobę), silnym inhibitorem zarówno CYP3A4 jak i P-gp, prowadziło do dwukrotnego zwiększenia średniego pola powierzchni pod krzywą (AUC) apiksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia średniego maksymalnego stężenia (C<sub>max</sub>) apiksabanu.

Stosowanie apiksabanu nie jest zalecane u pacjentów leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawirem). Substancje czynne, które nie są uważane za silne inhibitory zarówno CYP3A4, jak i P-gp (np. amiodaron, klarytromycyna, diltiazem, flukonazol, naproksen, chinidyna, werapamil), mogą w pewnym stopniu zwiększać stężenie apiksabanu w osoczu. Podczas jednoczesnego podawania apiksabanu z substancjami, które nie są silnymi inhibitorami CYP3A4 ani P-gp, nie ma konieczności modyfikacji dawki apiksabanu. Na przykład diltiazem (w dawce 360 mg raz na dobę), uznawany za umiarkowany inhibitor CYP3A4 i słaby inhibitor P-gp, prowadził do 1,4-krotnego zwiększenia średniego AUC i 1,3-krotnego zwiększenia C<sub>max</sub> apiksabanu. Naproksen (pojedyncza dawka 500 mg), inhibitor P-gp niebędący inhibitorem CYP3A4, prowadził do 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia odpowiednio średniego AUC i C<sub>max</sub> apiksabanu. Klarytromycyna (w dawce 500 mg dwa razy na dobę), inhibitor P-gp oraz silny inhibitor CYP3A4, prowadziła do 1,6-krotnego i 1,3-krotnego zwiększenia odpowiednio średniego AUC i C<sub>max</sub> apiksabanu.

### Induktory CYP3A4 i P-gp

Jednoczesne podawanie apiksabanu z ryfampicyną, silnym induktorem zarówno CYP3A4 jak i P-gp, prowadziło do zmniejszenia średniego AUC i C<sub>max</sub> apiksabanu odpowiednio o około 54% i 42%.

Jednoczesne stosowanie apiksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zieleм dziurawca) może także prowadzić do zmniejszenia stężeń apiksabanu w osoczu. Nie ma potrzeby dostosowania dawki apiksabanu w trakcie stosowania takich produktów leczniczych, jednakże w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością u pacjentów leczonych jednocześnie silnymi induktorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym. U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym apiksaban nie jest zalecany w leczeniu ZZG i ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona.

### Leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi, SSRI/SNRI i NLPZ

Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem przeciwzakrzepowym jest przeciwwskazane, z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków.

Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (pojedynczej dawki 40 mg) i apiksabanu (pojedynczej dawki 5 mg) obserwowano addytywny wpływ na zahamowanie czynności czynnika krzepnięcia Xa.

Nie stwierdzono jednoznacznych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych po jednoczesnym podawaniu apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawce 325 mg raz na dobę.

Apiksaban podawany jednocześnie z kłopidogrelem (w dawce 75 mg raz na dobę) lub ze skojarzeniem kłopidogrelu 75 mg i ASA 162 mg raz na dobę, lub z prasugrelem (60 mg, a następnie 10 mg raz na dobę) w badaniach fazy I, nie prowadził do istotnego wydłużenia wzorcowego czasu krwawienia lub dalszego hamowania agregacji płytek, w porównaniu z podawaniem leków przeciwplatek bez apiksabanu. Zwiększenie wyników badań krzepnięcia (PT, INR i APTT) było spójne z działaniem apiksabanu stosowanego w monoterapii.

Naproksen (w dawce 500 mg), inhibitor P-gp, prowadził do odpowiednio 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia średniego AUC i C<sub>max</sub> apiksabanu. Obserwowano odpowiednie wydłużenie wyników badań krzepnięcia dla apiksabanu. Nie obserwowano żadnych zmian wpływu naproksenu na agregację płytek krwi wywołaną przez kwas arachidonowy ani klinicznie istotnego wydłużenia czasu krwawienia po jednoczesnym podaniu apiksabanu i naproksenu.

Pomimo tych obserwacji, u niektórych osób po podawaniu produktów przeciwplatekowych jednocześnie z apiksabanem, można zaobserwować bardziej wyraźną odpowiedź farmakodynamiczną. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z lekami SSRI lub SNRI, NLPZ, ASA i (lub) inhibitorami P2Y<sub>12</sub>, gdyż te produkty lecznicze zwykle zwiększają ryzyko krwawienia.

Doświadczenie dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi (na przykład antagonistami receptora GPIIb/IIIa, dipirydamolem, dekstranem lub sulfinpirazonem) albo lekami trombolitycznymi jest ograniczone. Ponieważ te produkty lecznicze zwiększają ryzyko krwawienia, nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z apiksabanem.

W badaniu CV185325 nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie krwawień u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce  $\leq 165$  mg na dobę.

### Inne terapie towarzyszące

Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych, gdy jednocześnie podawano apiksaban z atenololem lub famotydyną.

Jednoczesne podawanie apiksabanu w dawce 10 mg z atenololem w dawce 100 mg nie wywierało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę apiksabanu. Po jednoczesnym podaniu tych dwóch produktów leczniczych, średnie AUC i Cmax apiksabanu były o 15% i 18% niższe, niż po podaniu samego apiksabanu. Jednoczesne podanie 10 mg apiksabanu z 40 mg famotydyny nie wywierało wpływu na AUC i Cmax apiksabanu.

#### Wpływ apiksabanu na inne produkty lecznicze

W badaniach *in vitro* apiksaban, stosowany w stężeniach znacznie większych od maksymalnego stwierdzanego u pacjentów stężenia w osoczu, nie wywierał hamującego wpływu na aktywność CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ani CYP3A4 ( $IC_{50} > 45 \mu M$ ) i wywierał słaby hamujący wpływ na aktywność CYP2C19 ( $IC_{50} > 20 \mu M$ ). Apiksaban w stężeniu do  $20 \mu M$  nie indukował CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5. Z tego powodu nie należy oczekiwać wpływu apiksabanu na klirens metaboliczny jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane przez te enzymy. Apiksaban nie jest istotnym inhibitorem P-gp.

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych osobników, jak opisano poniżej, apiksaban nie wywierał istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, naproksenu ani atenololu.

#### *Digoksyna*

Jednoczesne podawanie apiksabanu (w dawce 20 mg raz na dobę) i digoksyny (w dawce 0,25 mg raz na dobę), substratu P-gp, nie wpływało na AUC ani Cmax digoksyny. W związku z tym apiksaban nie hamuje transportu substratu, w którym pośredniczy P-gp.

#### *Naproksen*

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki apiksabanu (10 mg) i naproksenu (500 mg), powszechnie stosowanego NLPZ, nie wywierało żadnego wpływu na AUC ani Cmax naproksenu.

#### *Atenolol*

Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki apiksabanu (10 mg) i atenololu (100 mg), powszechnie stosowanego leku beta-adrenolitycznego, nie wpływało na farmakokinetykę atenololu.

#### Węgiel aktywny

Podanie węgla aktywnego zmniejsza ekspozycję na apiksaban.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



## Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań interakcji u dzieci i młodzieży. Powyższe dane dotyczące interakcji uzyskano u dorosłych, a ostrzeżenia należy wziąć pod uwagę w odniesieniu do populacji dzieci i młodzieży.

## Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Apiksaban nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [22]

Tabela 142. Zdarzenia niepożądane występujące podczas stosowania apiksabanu zgłoszone do Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb i WHO (stan na listopad 2025) [22].

| Zdarzenia niepożądane                       | Lareb<br>liczba raportów                | WHO<br>liczba raportów    |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|
| Liczba zgłoszonych przypadków               | Łącznie: 840 (100%), w tym 199 ciężkich | Łącznie: 147 863 (100%)   |
|                                             | Płeć męska: 378 (45%)                   | Płeć męska: 71 687 (48%)  |
|                                             | Płeć żeńska: 461 (55%)                  | Płeć żeńska: 66 719 (45%) |
|                                             | Płeć nieznana: 1 (<1%)                  | Płeć nieznana: 9 457 (6%) |
| Układ oddechowy i klatka piersiowa          | 86                                      | 13 924                    |
| Krew i układ limfatyczny                    | 18                                      | 5 107                     |
| Układ naczyniowy                            | 76                                      | 17 416                    |
| Układ endokrynologiczny                     | 1                                       | 300                       |
| Serce                                       | 34                                      | 14 201                    |
| Skóra i tkanka podskórna                    | 230                                     | 10 249                    |
| Układ immunologiczny                        | 6                                       | 1 079                     |
| Infekcje i zakażenia                        | 6                                       | 7 598                     |
| Urazy i zatrucia                            | 44                                      | 23 513                    |
| Wątroba i drogi żółciowe                    | 4                                       | 1 210                     |
| Przewód pokarmowy                           | 244                                     | 33 513                    |
| Nowotwory złośliwe                          | 4                                       | 4 458                     |
| Nerki i drogi moczowe                       | 31                                      | 6 159                     |
| Oko                                         | 50                                      | 3 848                     |
| Ucho i błędnik                              | 26                                      | 2 331                     |
| Problemy z produktem                        | 33                                      | 711                       |
| Psychiatryczne                              | 79                                      | 6 159                     |
| Mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej      | 117                                     | 8 846                     |
| Wyniki badań laboratoryjnych                | 52                                      | 10 011                    |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 228                                     | 33 513                    |
| Metabolizm i żywienie                       | 16                                      | 2 787                     |
| Układ rozrodczy i piersi                    | 19                                      | 1 605                     |
| Układ nerwowy                               | 315                                     | 29 520                    |
| Ciąża i warunki okołoporodowe               | -                                       | 49                        |
| Zaburzenia wrodzone i genetyczne            | -                                       | 157                       |
| Okoliczności społeczne                      | -                                       | 394                       |
| Procedury chirurgiczne i medyczne           | -                                       | 4 586                     |

WHO - ang. World Health Organization - Światowa Organizacja Zdrowia.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w trakcie stosowania apiksabanu zarówno do bazy Lareb należały: zaburzenia ze strony układu nerwowego, przewodu pokarmowego, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w trakcie stosowania apiksabanu zarówno do bazy WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia ze strony układu nerwowego, przewodu pokarmowego, urazy i zatrucia oraz zaburzenia naczyniowe.

### **Najważniejsze informacje dotyczące przepisywania produktu leczniczego zawierającego apiksaban wydane przez FDA [23]**

#### ***Ostrzeżenia***

##### Zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowych po przedwczesnym odstawieniu leku

Przedwczesne odstawienie jakiegokolwiek doustnego leku przeciwzakrzepowego, w tym produktu zawierającego apiksaban, zwiększa ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Aby zmniejszyć to ryzyko, należy rozważyć zastosowanie innego leku przeciwzakrzepowego, jeśli podawanie leku zawierającego apiksaban zostanie przerwane z innego powodu niż krwawienie patologiczne lub zakończenie cyklu leczenia.

##### Krwiak podrdzeniowy/nadoponowy

U pacjentów leczonych apiksabanem, którzy otrzymują znieczulenie przewodowe lub poddają się nakłuciu lędźwiowemu, mogą wystąpić krwaki nadtwardówkowe lub podpajęczynówkowe. Mogą one prowadzić do długotrwałego lub trwałego paraliżu. Należy wziąć pod uwagę te zagrożenia, umawiając pacjentów na zabiegi kręgosłupa.

#### ***Przeciwwskazania***

Aktywne patologiczne krwawienie.

Poważna nadwrażliwość na apiksaban.

#### ***Ostrzeżenia i środki ostrożności***

- Apiksaban może powodować poważne, potencjalnie śmiertelne krwawienie. Należy niezwłocznie ocenić objawy przedmiotowe i podmiotowe utraty krwi. Dostępny jest lek odwracający działanie apiksabanu na czynnik Xa.
- Protezy zastawek serca: Nie zaleca się stosowania apiksabanu.
- Zwiększone ryzyko zakrzepicy u pacjentów z potrójnie dodatnim zespołem antyfosfolipidowym: Nie zaleca się stosowania apiksabanu.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



### ***Działania niepożądane***

Najczęstsze działania niepożądane ( $>1\%$ ) u pacjentów dorosłych są związane z krwawieniem. Najczęstsze działania niepożądane ( $\geq 10\%$ ) u pacjentów pediatrycznych to ból głowy, wymioty i nadmierne krwawienie miesiączkowe.

### ***Interakcje z innymi lekami***

Jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp i silnych induktorów CYP3A4 zwiększa stężenie apiksabanu we krwi. Należy zmniejszyć dawkę leku ELIQUIS lub unikać jednoczesnego stosowania.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp i silnych induktorów CYP3A4 zmniejsza stężenie apiksabanu we krwi: Należy unikać jednoczesnego stosowania.

### ***Stosowanie w szczególnych subpopulacjach pacjentów***

- Ciąża: Niezalecane;
- Laktacja: Nie zaleca się karmienia piersią;
- Ciężka niewydolność wątroby: Niezalecane.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 143. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (meta-analiz sieciowych i meta-analiz z przeglądem systematycznym), uwzględniających dane dotyczące dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa apiksabanu.**

| Referencja                                                                                  | Cel opracowania                                                                                                                                     | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |              |                                                             |    |                                  |          |                   |      |                                           |          |                   |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------|----|----------------------------------|----------|-------------------|------|-------------------------------------------|----------|-------------------|------|
| <p><b>Liu i wsp. 2023 [24]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</b></p> | <p><u>Cel przeglądu:</u><br/>Meta-analiza mająca na celu ocenę ryzyka wystąpienia osteoporozy podczas leczenia NOAC względem terapii warfaryną.</p> | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PubMed/Medline, Embase, Web of Science, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov do marca 2023 roku;</li> <li>- zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews i Meta-Analyses i wytycznymi MOOSE (ang. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology).</li> </ul> <p>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO:<br/><a href="https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=401199">https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=401199</a>.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania, w których pacjenci otrzymywali leki z grupy NOAC lub warfarynę po raz pierwszy;</li> <li>- badania, których celem było porównanie zależności pomiędzy stosowaniem NOAC i warfaryny, a ryzykiem osteoporozy;</li> <li>- badania, w których raportowano dane w sposób możliwy do ich agregacji (HR lub RR i 95% CI);</li> <li>- badania obserwacyjne.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- duplikaty włączonych badań;</li> <li>- opisy przypadków, przeglądy, meta-analizy,</li> </ul> | <p>Do meta-analizy włączono 4 badania obserwacyjne.</p> <p>Ogólna charakterystyka włączonych badań: 4 badania obserwacyjne, retrospektywne, w których czas badania trwał od 4 do 8 lat. Dane zbierano spośród pacjentów z: Danii, Tajwanu, USA i Australii. Do meta-analizy włączono dane od 74 338 pacjentów, którzy rozpoczęli terapię NOAC lub warfaryną. Spośród tych chorych, osteoporoza wystąpiła u 3 017 chorych, 1 741 z nich leczonych było DOAC (3,7%) i 1 276 (4,9%) leczonych było warfaryną. Średni wiek pacjentów wynosił powyżej 70 lat. Wiarygodność włączonych badań oceniona została wysoko.</p> <p><b><u>Ryzyko wystąpienia osteoporozy wśród pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych NOAC</u></b></p> <p>Badania pozwalające na porównanie wyników pomiędzy poszczególnymi lekami z grupy NOAC przeprowadzono w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków (3 badania), w jednym z badań nie opisano populacji.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównywane interwencje</th><th>Liczba badań</th><th>Ryzyko wystąpienia osteoporozy; HR [95% CI]* dla porównania</th><th>p*</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Apiksaban vs rywaroksaban</b></td><td><b>2</b></td><td>1,03 [0,91; 1,15]</td><td>0,66</td></tr> <tr> <td><b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b></td><td><b>2</b></td><td>0,61 [0,28; 1,33]</td><td>0,21</td></tr> </tbody> </table> <p>*wartości przedstawione w referencji.</p> <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu</u></p> <p>Wyniki meta-analizy badań obserwacyjnych wskazują, że u pacjentów stosujących apiksaban, ryzyko wystąpienia osteoporozy było porównywalne (<math>p &gt; 0,05</math>) z pacjentami poddanymi terapii rywaroksabanem czy eteksylanem dabigatranu.</p> | Porównywane interwencje | Liczba badań | Ryzyko wystąpienia osteoporozy; HR [95% CI]* dla porównania | p* | <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b> | <b>2</b> | 1,03 [0,91; 1,15] | 0,66 | <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b> | <b>2</b> | 0,61 [0,28; 1,33] | 0,21 |
| Porównywane interwencje                                                                     | Liczba badań                                                                                                                                        | Ryzyko wystąpienia osteoporozy; HR [95% CI]* dla porównania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | p*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |              |                                                             |    |                                  |          |                   |      |                                           |          |                   |      |
| <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b>                                                            | <b>2</b>                                                                                                                                            | 1,03 [0,91; 1,15]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,66                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |              |                                                             |    |                                  |          |                   |      |                                           |          |                   |      |
| <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b>                                                   | <b>2</b>                                                                                                                                            | 0,61 [0,28; 1,33]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |              |                                                             |    |                                  |          |                   |      |                                           |          |                   |      |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                                                 | Cel opracowania                                                                                                                                                         | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |                                   |    |                                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                       |  |  |                                    |                   |       |             |       |                                                 |  |           |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|----|-------------------------------------------------|--|--|------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------|-----------------------|--|--|------------------------------------|-------------------|-------|-------------|-------|-------------------------------------------------|--|-----------|------|
|                                                                                            |                                                                                                                                                                         | <p>- badania prowadzone w modelach zwierzęcych lub badania molekularne.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u><br/>leki z grupy NOAC/ warfaryna.</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u><br/>- ryzyko wystąpienia osteoporozy.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                                   |    |                                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                       |  |  |                                    |                   |       |             |       |                                                 |  |           |      |
| <p><b>Ma i wsp. 2023 [25]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</b></p> | <p><u>Cel przeglądu:</u><br/>Meta-analiza sieciowa mająca na celu ocenę ryzyka wystąpienia innych niż poważne krwawień, podczas leczenia NOAC względem terapii VKA.</p> | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u><br/>- PubMed/Medline, Embase, Web of Science, Cochrane Library do grudnia 2022 roku;<br/>- zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for NMA (PRISMA-NMA).</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u><br/>- badania randomizowane;<br/>- badania, do których włączano pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków;<br/>- badania, w których pacjenci otrzymywali leki z grupy NOAC i antagonistów witaminy K;<br/>- badania, w których oceniano klinicznie istotne, inne niż poważne i niewielkie krwawienia;<br/>- dla badań, w których stosowano różne dawki NOAC, włączano tylko wyniki dla standardowych dawek.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u><br/>- badania, w których NOAC</p> | <p>Do meta-analizy włączono 19 randomizowanych badań.</p> <p>Ogólna charakterystyka włączonych badań: łączna liczba włączonych pacjentów wynosiła 85 826 uczestników. Rywaroksaban stosowano w 4 badaniach, apiksaban w 7, edoksaban w 6, eteksylan dabigatranu w 2 badaniach. Powyższe NOAC oceniano pod kątem ryzyka wystąpienia innego niż poważne krwawienia. Pośród 19 badań RCT raportowano 9083 (10,69%) klinicznie istotnych, innych niż poważne krwawień w 17 badaniach i 7796 (12,11%) krwawień w 10 badaniach. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT była w większości niska.</p> <p><b><u>Ryzyko innych niż poważne, klinicznie istotnych krwawień wśród pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych NOAC</u></b></p> <p><b>Wyniki meta-analizy sieciowej</b></p> <table><tr><th>Porównywane interwencje</th><th>Średnia [95% PrI]* dla porównania</th><th>p^</th></tr><tr><td colspan="3">Inne niż poważne, klinicznie istotne krwawienia</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</td><td>1,45 [0,81; 2,60]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Rywaroksaban vs apiksaban</td><td>1,47 [0,93; 2,33]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td colspan="3">Niewielkie krwawienia</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</td><td>1,11 [0,82; 1,50]</td><td>&gt;0,05</td></tr></table> <p>*wartości przedstawione w referencji. ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności.</p> <table><tr><th>Interwencja</th><th>SUCRA</th></tr><tr><td colspan="2">Inne niż poważne, klinicznie istotne krwawienia</td></tr><tr><td>Apiksaban</td><td>93,9</td></tr></table> | Porównywane interwencje | Średnia [95% PrI]* dla porównania | p^ | Inne niż poważne, klinicznie istotne krwawienia |  |  | Eteksylan dabigatranu vs apiksaban | 1,45 [0,81; 2,60] | >0,05 | Rywaroksaban vs apiksaban | 1,47 [0,93; 2,33] | >0,05 | Niewielkie krwawienia |  |  | Eteksylan dabigatranu vs apiksaban | 1,11 [0,82; 1,50] | >0,05 | Interwencja | SUCRA | Inne niż poważne, klinicznie istotne krwawienia |  | Apiksaban | 93,9 |
| Porównywane interwencje                                                                    | Średnia [95% PrI]* dla porównania                                                                                                                                       | p^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                                   |    |                                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                       |  |  |                                    |                   |       |             |       |                                                 |  |           |      |
| Inne niż poważne, klinicznie istotne krwawienia                                            |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                                   |    |                                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                       |  |  |                                    |                   |       |             |       |                                                 |  |           |      |
| Eteksylan dabigatranu vs apiksaban                                                         | 1,45 [0,81; 2,60]                                                                                                                                                       | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                                   |    |                                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                       |  |  |                                    |                   |       |             |       |                                                 |  |           |      |
| Rywaroksaban vs apiksaban                                                                  | 1,47 [0,93; 2,33]                                                                                                                                                       | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                                   |    |                                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                       |  |  |                                    |                   |       |             |       |                                                 |  |           |      |
| Niewielkie krwawienia                                                                      |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                                   |    |                                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                       |  |  |                                    |                   |       |             |       |                                                 |  |           |      |
| Eteksylan dabigatranu vs apiksaban                                                         | 1,11 [0,82; 1,50]                                                                                                                                                       | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                                   |    |                                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                       |  |  |                                    |                   |       |             |       |                                                 |  |           |      |
| Interwencja                                                                                | SUCRA                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                                   |    |                                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                       |  |  |                                    |                   |       |             |       |                                                 |  |           |      |
| Inne niż poważne, klinicznie istotne krwawienia                                            |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                                   |    |                                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                       |  |  |                                    |                   |       |             |       |                                                 |  |           |      |
| Apiksaban                                                                                  | 93,9                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                                   |    |                                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                       |  |  |                                    |                   |       |             |       |                                                 |  |           |      |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                                                 | Cel opracowania                                                                                                                                                       | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                                                                            |              |                                                                |                   |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
|                                                                                            |                                                                                                                                                                       | <p>stosowano w terapii łączonej z lekami przeciwkrwotycznymi;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- badania, do których włączano pacjentów z wymianą zastawki w wywiadzie lub hemodializowanych;</li><li>- badania, w których pacjenci stosowali terapię skojarzoną z lekami przeciwkrwotycznymi;</li><li>- duplikaty włączonych badań;</li><li>- badania raportujące niepełne lub niewiarygodne dane.</li></ul> <p><u>Oceniane interwencje:</u><br/>leki z grupy NOAC/ VKA.</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ryzyko wystąpienia krwawienia innego niż poważne.</li></ul>                                                                              | <table><tr><td>Eteksylan dabigatranu</td><td>40,3</td></tr><tr><td>Rywaroksaban</td><td>35,9</td></tr></table> <p>Nie zidentyfikowano badań, pozwalających na porównanie ryzyka niewielkich krwawień pomiędzy rywaroksabanem i apiksabanem.</p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej badań RCT wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem apiksabanu i komparatorów (dabigatranu, rywaroksabanu) w zakresie wystąpienia innych niż poważne, klinicznie istotnych krwawień. Podobnie nie wykazano istotnych różnic pomiędzy dabigatranem a apiksabanem w zakresie ryzyka niewielkich krwawień. W rankingu terapii, istniało wysokie prawdopodobieństwo, że najskuteczniejszym lekiem zapobiegającym wystąpieniu innych niż poważne, klinicznie istotnych krwawień jest apiksaban.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Eteksylan dabigatranu   | 40,3                                                                       | Rywaroksaban | 35,9                                                           |                   |       |
| Eteksylan dabigatranu                                                                      | 40,3                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                                                                            |              |                                                                |                   |       |
| Rywaroksaban                                                                               | 35,9                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                                                                            |              |                                                                |                   |       |
| <p><b>Lv i wsp. 2022 [26]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</b></p> | <p><u>Cel przeglądu:</u><br/>Meta-analiza sieciowa mająca na celu ocenę ryzyka wystąpienia krwawienia śródczaszkowego podczas leczenia NOAC względem terapii VKA.</p> | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- PubMed/Medline, Embase, Web of Science, Cochrane Library do listopada 2020 roku;</li><li>- zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews.</li></ul> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- badania randomizowane;</li><li>- badania, do których włączano pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków;</li><li>- badania, w których pacjenci otrzymywali leki z grupy NOAC i antagonistów witaminy K;</li><li>- badania, w których ryzyko krwawienia śródczaszkowego raportowano w obydwu grupach;</li><li>- dla badań, w których</li></ul> | <p>Do meta-analizy włączono 19 randomizowanych badań.</p> <p>Ogólna charakterystyka włączonych badań: łączna liczba włączonych pacjentów wynosiła 82 404 uczestników. W grupie interwencyjnej (NOAC) było 48 329 pacjentów, w grupie kontrolnej (VKA) było 34 075 chorych. Rywaroksaban stosowano w dawce 15 lub 20 mg raz na dobę, apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę, edoksaban w dawce 30 lub 60 mg raz na dobę, eteksylan dabigatranu w dawce 110 lub 150 mg dwa razy na dobę. Powyższe NOAC oceniano pod kątem ryzyka wystąpienia krwawienia śródczaszkowego u pacjentów. W przypadku pacjentów z migotaniem przedsionków, nie zgłoszono danych dotyczących krwawienia śródczaszkowego dla apiksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. Wszyscy pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali VKA. Ocena ryzyka błędu systematycznego w większości badań RCT była niska.</p> <p><b><u>Ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego wśród pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych NOAC</u></b></p> <p><b>Wyniki meta-analizy sieciowej</b></p> <table><tr><th>Porównywane interwencje</th><th>Ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego; OR [95% CI]* dla porównania</th><th>p^</th></tr><tr><td>Apiksaban w dawce 5 mg vs eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg</td><td>1,59 [0,90; 2,80]</td><td>&gt;0,05</td></tr></table> | Porównywane interwencje | Ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego; OR [95% CI]* dla porównania | p^           | Apiksaban w dawce 5 mg vs eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg | 1,59 [0,90; 2,80] | >0,05 |
| Porównywane interwencje                                                                    | Ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego; OR [95% CI]* dla porównania                                                                                            | p^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                                                                            |              |                                                                |                   |       |
| Apiksaban w dawce 5 mg vs eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg                             | 1,59 [0,90; 2,80]                                                                                                                                                     | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                                                                            |              |                                                                |                   |       |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                                          | Cel opracowania                                                                                                                                                   | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                       |                   |                                 |                                                             |                                             |       |                                                             |                   |                                   |      |                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|------|-------------------------------|
|                                                                                     |                                                                                                                                                                   | <p>stosowano różne dawki NOAC, włączano tylko wyniki dla standardowych dawek.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- badania, w których NOAC stosowano w terapii łączonej z lekami przeciwplatekcyjnymi;</li><li>- badania w trakcie lub z niepełnymi danymi;</li><li>- duplikaty włączonych badań.</li></ul> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>leki z grupy NOAC/ VKA.</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ryzyko wystąpienia krwawienia śródczaszkowego.</li></ul> | <table><tr><td><b>Apiksaban w dawce 5 mg vs eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg</b></td><td>2,11 [1,16; 3,84]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban w dawce 5 mg vs rywaroksaban w dawce 15 mg</b></td><td>1,31 [0,41; 4,16]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td><b>Apiksaban w dawce 5 mg vs rywaroksaban w dawce 20 mg</b></td><td>1,00 [0,59; 1,71]</td><td>&gt;0,05</td></tr></table> <p>*wartości przedstawione w referencji. ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Apiksaban w dawce 5 mg vs eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg</b> | 2,11 [1,16; 3,84] | <b>&lt;0,05</b>                 | <b>Apiksaban w dawce 5 mg vs rywaroksaban w dawce 15 mg</b> | 1,31 [0,41; 4,16]                           | >0,05 | <b>Apiksaban w dawce 5 mg vs rywaroksaban w dawce 20 mg</b> | 1,00 [0,59; 1,71] | >0,05                             |      |                               |
|                                                                                     |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Apiksaban w dawce 5 mg vs eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 2,11 [1,16; 3,84]                                                     | <b>&lt;0,05</b>   |                                 |                                                             |                                             |       |                                                             |                   |                                   |      |                               |
|                                                                                     |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Apiksaban w dawce 5 mg vs rywaroksaban w dawce 15 mg</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1,31 [0,41; 4,16]                                                     | >0,05             |                                 |                                                             |                                             |       |                                                             |                   |                                   |      |                               |
|                                                                                     |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Apiksaban w dawce 5 mg vs rywaroksaban w dawce 20 mg</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1,00 [0,59; 1,71]                                                     | >0,05             |                                 |                                                             |                                             |       |                                                             |                   |                                   |      |                               |
|                                                                                     |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <table><tr><th>Interwencja</th><th>SUCRA*</th></tr><tr><td colspan="2"><b>Krwawienie śródczaszkowe</b></td></tr><tr><td><b>Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg</b></td><td>87,3</td></tr><tr><td><b>Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg</b></td><td>65,4</td></tr><tr><td><b>Rywaroksaban w dawce 15 mg</b></td><td>50,5</td></tr><tr><td><b>Apiksaban w dawce 5 mg</b></td><td>28,7</td></tr><tr><td><b>Rywaroksaban w dawce 20 mg</b></td><td>27,5</td></tr></table> <p>*wartości przedstawione w referencji.</p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej badań RCT wskazują na istotny statystycznie (p&lt;0,05) wzrost ryzyka wystąpienia krwawień śródczaszkowych w wyniku stosowania apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu w dawce 150 mg, w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków. Nie wykazano istotnych różnic (p&gt;0,05) pomiędzy zastosowaniem apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu w dawce 110 mg, jak również rywaroksabanu w dawce 20 mg i 15 mr, w zakresie ryzyka wystąpienia krwawień śródczaszkowych. Spośród ww. terapii apiksaban uplasował się po dabigatranie i przed rywaroksabanem w dawce 20 mg w rankingu najbezpieczniejszych terapii pod względem ryzyka krwawień śródczaszkowych.</p> | Interwencja                                                           | SUCRA*            | <b>Krwawienie śródczaszkowe</b> |                                                             | <b>Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg</b> | 87,3  | <b>Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg</b>                 | 65,4              | <b>Rywaroksaban w dawce 15 mg</b> | 50,5 | <b>Apiksaban w dawce 5 mg</b> |
| Interwencja                                                                         | SUCRA*                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                       |                   |                                 |                                                             |                                             |       |                                                             |                   |                                   |      |                               |
| <b>Krwawienie śródczaszkowe</b>                                                     |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                       |                   |                                 |                                                             |                                             |       |                                                             |                   |                                   |      |                               |
| <b>Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg</b>                                         | 87,3                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                       |                   |                                 |                                                             |                                             |       |                                                             |                   |                                   |      |                               |
| <b>Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg</b>                                         | 65,4                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                       |                   |                                 |                                                             |                                             |       |                                                             |                   |                                   |      |                               |
| <b>Rywaroksaban w dawce 15 mg</b>                                                   | 50,5                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                       |                   |                                 |                                                             |                                             |       |                                                             |                   |                                   |      |                               |
| <b>Apiksaban w dawce 5 mg</b>                                                       | 28,7                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                       |                   |                                 |                                                             |                                             |       |                                                             |                   |                                   |      |                               |
| <b>Rywaroksaban w dawce 20 mg</b>                                                   | 27,5                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                       |                   |                                 |                                                             |                                             |       |                                                             |                   |                                   |      |                               |
| <b>Xu i wsp. 2023 [27]</b><br><br><b>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</b> | <p><u>Cel przeglądu:</u></p> <p>Meta-analiza sieciowa mająca na celu ocenę ryzyka wystąpienia poważnych krwawień, podczas leczenia NOAC względem terapii VKA.</p> | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- PubMed/Medline, Embase, Web of Science, Cochrane Library do stycznia 2021 roku;</li><li>- zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.</li></ul> <p><u>Kryteria włączenia badań do</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Do meta-analizy włączono 23 randomizowane badania.</p> <p>Ogólna charakterystyka włączonych badań: łączna liczba włączonych pacjentów wynosiła 87 616 uczestników. Rywaroksaban stosowano w 6 badaniach, apiksaban w 7, edoksaban w 6, eteksylan dabigatranu w 4 badaniach. Powyższe NOAC oceniano pod kątem ryzyka wystąpienia poważnych krwawień. Pośród 23 badań RCT raportowano 296 (0,5%) krwawień zakończonych zgonem w 9 badaniach, 4184 (4,92%) poważnych krwawień w 20 badaniach, 1614 (2,11%) krwawień z przewodu pokarmowego w 9 badaniach i 792 (0,95%) krwawień śródczaszkowych w 14 badaniach. Ocena ryzyka błędu systematycznego</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                       |                   |                                 |                                                             |                                             |       |                                                             |                   |                                   |      |                               |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                               | Cel opracowania             | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
|------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|----|-------------------------------------|--|--|------------------------------------|--------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------|---------------------------|--|--|------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------|------------------------------------------|--|--|------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------|---------------------------------|--|--|------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------|-------------|-------|-------------------------------------|--|--------------|------|-----------|------|-----------------------|------|---------------------------|--|-----------------------|------|-----------|------|
|                                          |                             | <p><u>przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- badania randomizowane,</li><li>- badania, do których włączano pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków;</li><li>- badania, w których pacjenci otrzymywali leki z grupy NOAC i antagonistów witaminy K;</li><li>- badania, w których oceniano krwawienia zakończone zgonem, poważne krwawienia, krwawienia z przewodu pokarmowego lub krwawienia śródczaszkowe;</li><li>- dla badań, w których stosowano różne dawki NOAC, włączano tylko wyniki dla standardowych dawek.</li></ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- badania, w których NOAC stosowano w terapii łączonej z lekami przeciwplatekcyjnymi;</li><li>- badania, do których włączano pacjentów z wymianą zastawki w wywiadzie lub hemodializowanych;</li><li>- badania, w których pacjenci stosowali terapię skojarzoną z lekami przeciwplatekcyjnymi;</li><li>- duplikaty włączonych badań</li><li>- badania raportujące niepełne lub niewiarygodne dane.</li></ul> <p><u>Oceniane interwencje:</u><br/>leki z grupy NOAC/ VKA.</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ryzyko wystąpienia poważnych krwawień (w tym krwawienia zakończone zgonem, krwawienia z przewodu pokarmowego lub</li></ul> | <p>w badaniach RCT była w większości niska.</p> <p><b><u>Ryzyko poważnych krwawień wśród pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych NOAC</u></b></p> <p><b>Wyniki meta-analizy sieciowej</b></p> <table><tr><th>Porównywane interwencje</th><th>OR [95% CI]* dla porównania</th><th>p^</th></tr><tr><td colspan="3"><b>Krwawienia zakończone zgonem</b></td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</td><td>1,63 [0,03; 84,52]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Apiksaban vs rywaroksaban</td><td>1,24 [0,67; 2,29]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td colspan="3"><b>Poważne krwawienia</b></td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</td><td>0,92 [0,42; 2,01]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Apiksaban vs rywaroksaban</td><td>0,68 [0,40; 1,17]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td colspan="3"><b>Krwawienia z przewodu pokarmowego</b></td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</td><td>1,22 [0,32; 4,67]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Apiksaban vs rywaroksaban</td><td>0,93 [0,25; 3,45]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td colspan="3"><b>Krwawienia śródczaszkowe</b></td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</td><td>0,85 [0,51; 1,40]</td><td>&lt;0,05</td></tr><tr><td>Apiksaban vs rywaroksaban</td><td>0,57 [0,34; 0,94]</td><td>&lt;0,05</td></tr></table> <p>*wartości przedstawione w referencji. ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności.</p> <table><tr><th>Interwencja</th><th>SUCRA</th></tr><tr><td colspan="2"><b>Krwawienia zakończone zgonem</b></td></tr><tr><td>Rywaroksaban</td><td>68,3</td></tr><tr><td>Apiksaban</td><td>48,5</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu</td><td>40,0</td></tr><tr><td colspan="2"><b>Poważne krwawienia</b></td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu</td><td>74,0</td></tr><tr><td>Apiksaban</td><td>71,5</td></tr></table> | Porównywane interwencje | OR [95% CI]* dla porównania | p^ | <b>Krwawienia zakończone zgonem</b> |  |  | Eteksylan dabigatranu vs apiksaban | 1,63 [0,03; 84,52] | >0,05 | Apiksaban vs rywaroksaban | 1,24 [0,67; 2,29] | >0,05 | <b>Poważne krwawienia</b> |  |  | Eteksylan dabigatranu vs apiksaban | 0,92 [0,42; 2,01] | >0,05 | Apiksaban vs rywaroksaban | 0,68 [0,40; 1,17] | >0,05 | <b>Krwawienia z przewodu pokarmowego</b> |  |  | Eteksylan dabigatranu vs apiksaban | 1,22 [0,32; 4,67] | >0,05 | Apiksaban vs rywaroksaban | 0,93 [0,25; 3,45] | >0,05 | <b>Krwawienia śródczaszkowe</b> |  |  | Eteksylan dabigatranu vs apiksaban | 0,85 [0,51; 1,40] | <0,05 | Apiksaban vs rywaroksaban | 0,57 [0,34; 0,94] | <0,05 | Interwencja | SUCRA | <b>Krwawienia zakończone zgonem</b> |  | Rywaroksaban | 68,3 | Apiksaban | 48,5 | Eteksylan dabigatranu | 40,0 | <b>Poważne krwawienia</b> |  | Eteksylan dabigatranu | 74,0 | Apiksaban | 71,5 |
| Porównywane interwencje                  | OR [95% CI]* dla porównania | p^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| <b>Krwawienia zakończone zgonem</b>      |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| Eteksylan dabigatranu vs apiksaban       | 1,63 [0,03; 84,52]          | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| Apiksaban vs rywaroksaban                | 1,24 [0,67; 2,29]           | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| <b>Poważne krwawienia</b>                |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| Eteksylan dabigatranu vs apiksaban       | 0,92 [0,42; 2,01]           | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| Apiksaban vs rywaroksaban                | 0,68 [0,40; 1,17]           | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| <b>Krwawienia z przewodu pokarmowego</b> |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| Eteksylan dabigatranu vs apiksaban       | 1,22 [0,32; 4,67]           | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| Apiksaban vs rywaroksaban                | 0,93 [0,25; 3,45]           | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| <b>Krwawienia śródczaszkowe</b>          |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| Eteksylan dabigatranu vs apiksaban       | 0,85 [0,51; 1,40]           | <0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| Apiksaban vs rywaroksaban                | 0,57 [0,34; 0,94]           | <0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| Interwencja                              | SUCRA                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| <b>Krwawienia zakończone zgonem</b>      |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| Rywaroksaban                             | 68,3                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| Apiksaban                                | 48,5                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| Eteksylan dabigatranu                    | 40,0                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| <b>Poważne krwawienia</b>                |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| Eteksylan dabigatranu                    | 74,0                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |
| Apiksaban                                | 71,5                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                             |    |                                     |  |  |                                    |                    |       |                           |                   |       |                           |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                          |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                                     |  |              |      |           |      |                       |      |                           |  |                       |      |           |      |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Cel opracowania                                                                                                                                    | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |      |                                   |  |           |      |              |      |                       |      |                          |  |                       |      |           |      |              |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|-----------------------------------|--|-----------|------|--------------|------|-----------------------|------|--------------------------|--|-----------------------|------|-----------|------|--------------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    | krwawienia śródczaszkowe).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <table><tr><td>Rywaroksaban</td><td>22,7</td></tr><tr><td colspan="2">Krwawienia z przewodu pokarmowego</td></tr><tr><td>Apiksaban</td><td>55,9</td></tr><tr><td>Rywaroksaban</td><td>50,4</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu</td><td>39,5</td></tr><tr><td colspan="2">Krwawienia śródczaszkowe</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu</td><td>84,6</td></tr><tr><td>Apiksaban</td><td>65,8</td></tr><tr><td>Rywaroksaban</td><td>24,4</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Rywaroksaban | 22,7 | Krwawienia z przewodu pokarmowego |  | Apiksaban | 55,9 | Rywaroksaban | 50,4 | Eteksylan dabigatranu | 39,5 | Krwawienia śródczaszkowe |  | Eteksylan dabigatranu | 84,6 | Apiksaban | 65,8 | Rywaroksaban | 24,4 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Rywaroksaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 22,7         |      |                                   |  |           |      |              |      |                       |      |                          |  |                       |      |           |      |              |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Krwawienia z przewodu pokarmowego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |      |                                   |  |           |      |              |      |                       |      |                          |  |                       |      |           |      |              |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Apiksaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 55,9         |      |                                   |  |           |      |              |      |                       |      |                          |  |                       |      |           |      |              |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Rywaroksaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 50,4         |      |                                   |  |           |      |              |      |                       |      |                          |  |                       |      |           |      |              |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Eteksylan dabigatranu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 39,5         |      |                                   |  |           |      |              |      |                       |      |                          |  |                       |      |           |      |              |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Krwawienia śródczaszkowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |              |      |                                   |  |           |      |              |      |                       |      |                          |  |                       |      |           |      |              |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Eteksylan dabigatranu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 84,6         |      |                                   |  |           |      |              |      |                       |      |                          |  |                       |      |           |      |              |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Apiksaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 65,8         |      |                                   |  |           |      |              |      |                       |      |                          |  |                       |      |           |      |              |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Rywaroksaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 24,4         |      |                                   |  |           |      |              |      |                       |      |                          |  |                       |      |           |      |              |      |
| Według przeprowadzonych analiz, w rankingu terapii istniało wysokie prawdopodobieństwo, że najskuteczniejszym lekiem zapobiegającym wystąpieniu krwawień z przewodu pokarmowego jest apiksaban                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |      |                                   |  |           |      |              |      |                       |      |                          |  |                       |      |           |      |              |      |
| Wyniki meta-analizy sieciowej badań RCT wskazują jednak na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia krwawienia śródczaszkowego w wyniku stosowania apiksabanu, w porównaniu do rywaroksabanu. W przypadku ryzyka wystąpienia pozostałych kategorii krwawień nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy apiksabanem a rywaroksabanem jak również pomiędzy apiksabanem a dabigatranem. |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |              |      |                                   |  |           |      |              |      |                       |      |                          |  |                       |      |           |      |              |      |
| Fong i wsp. 2023 [28]<br><br>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Cel przeglądu:<br>Meta-analiza (w tym sieciowa) mająca na celu ocenę ryzyka wystąpienia demencji podczas leczenia NOAC względem terapii warfaryną. | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- PubMed/Medline, Embase, Web of Science, Google Scholar do czerwca 2022 roku;</li><li>- zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews.</li></ul> <p>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO:<br/><a href="https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=365634">https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=365634</a>.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- prospektywne lub retrospektywne badania, w</li></ul> | <p>Do meta-analizy włączono 10 badań obserwacyjnych.</p> <p>Ogólna charakterystyka włączonych badań: 4 badania kohortowe i 6 badań wykorzystujących metody balansujące różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w grupach (ang. <i>propensity score-matched study</i>), retrospektywne, w których okres obserwacji wynosił od 0,3 do 3,7 lat. Dane zbierano pośród pacjentów z: Australii, Wielkiej Brytanii, USA, Szwecji, Tajwanu, Korei, Danii. Do meta-analizy włączono dane od 342 624 pacjentów, leczonych NOAC lub warfaryną. Uwzględniono też subanalizy z jednego z badań przeprowadzone wśród pacjentów w wieku 70-79 lat i ≥80- lat. Średni wiek pacjentów wynosił od 70,4-75,7 lat, 50,6% stanowili mężczyźni. U większości pacjentów na początku badania rozpoznano nadciśnienie tętnicze, natomiast niewydolność serca lub cukrzycę u &lt; 50%. Wcześniejszy udar wykazano u 0-27% chorych. Punkt końcowy demencji we wszystkich badaniach określono na podstawie przeglądu częstości występowania nowych kodów dla diagnozy demencji po rozpoczęciu leczenia przeciwwzkrzepowego. Ryzyko błędu systematycznego we włączonych badaniach oceniono jako niskie.</p> <p><b><u>Ryzyko wystąpienia demencji wśród pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych NOAC</u></b></p> <p>Meta-analiza sieciowa dotycząca porównania pomiędzy poszczególnymi NOAC została przeprowadzona w</p> |              |      |                                   |  |           |      |              |      |                       |      |                          |  |                       |      |           |      |              |      |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                                                      | Cel opracowania                                                                                                                    | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                                          |                                            |                                    |                                    |                            |                           |                      |                           |                   |       |                                                                  |                   |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|-------------------|-------|------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
|                                                                                                 |                                                                                                                                    | <p>których pacjenci otrzymywali leki z grupy NOAC lub warfarynę;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- badania, w których porównywano stosowanie NOAC do warfaryny;</li><li>- badania, do których włączano pacjentów z migotaniem przedsionków;</li><li>- badania, w których raportowano wyniki dotyczące demencji.</li></ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- opisy przypadków, opisy serii przypadków, przeglądy, abstrakty konferencyjne.</li></ul> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>leki z grupy NOAC/ warfaryna.</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ryzyko wystąpienia demencji.</li></ul> | <p>oparciu o 3 badania, w pozostałych badaniach nie wyodrębniono wyników dla poszczególnych NOAC.</p> <table><tr><th>Porównywane interwencje</th><th>Ryzyko wystąpienia demencji; HR [95% CI]* dla porównania</th><th>p*</th></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</td><td>0,989 [0,839; 1,167]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Rywaroksaban vs apiksaban</td><td>0,969 [0,836; 1,123]</td><td>&gt;0,05</td></tr></table> <p>*wartości przedstawione w referencji.</p> <p>Wyniki meta-analizy badań obserwacyjnych wskazują, że u pacjentów stosujących apiksaban, ryzyko wystąpienia demencji było porównywalne (p&gt;0,05) względem eteksylan dabigatranu i rywaroksabanu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Porównywane interwencje | Ryzyko wystąpienia demencji; HR [95% CI]* dla porównania | p*                                         | Eteksylan dabigatranu vs apiksaban | 0,989 [0,839; 1,167]               | >0,05                      | Rywaroksaban vs apiksaban | 0,969 [0,836; 1,123] | >0,05                     |                   |       |                                                                  |                   |       |
| Porównywane interwencje                                                                         | Ryzyko wystąpienia demencji; HR [95% CI]* dla porównania                                                                           | p*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                                                          |                                            |                                    |                                    |                            |                           |                      |                           |                   |       |                                                                  |                   |       |
| Eteksylan dabigatranu vs apiksaban                                                              | 0,989 [0,839; 1,167]                                                                                                               | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                                                          |                                            |                                    |                                    |                            |                           |                      |                           |                   |       |                                                                  |                   |       |
| Rywaroksaban vs apiksaban                                                                       | 0,969 [0,836; 1,123]                                                                                                               | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                                                          |                                            |                                    |                                    |                            |                           |                      |                           |                   |       |                                                                  |                   |       |
| <p>Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [29]</p> <p>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p> | <p><u>Cel przeglądu:</u></p> <p>Meta-analiza mająca na celu ocenę ryzyka wystąpienia poważnych krwawień podczas leczenia NOAC.</p> | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- PubMed/Medline, Embase do kwietnia 2021 roku;</li><li>- zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews i Meta-Analyses.</li></ul> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- obserwacyjne badania prospektywne lub retrospektywne;</li><li>- badania, w których porównywano leki z grupy NOAC pomiędzy sobą lub z VKA;</li><li>- badania, w których raportowano wyniki dotyczące poważnych krwawień z</li></ul>                                                                                                                                      | <p>Do meta-analizy włączono 55 badań obserwacyjnych.</p> <p>Populacja włączona do zidentyfikowanych badań obejmowała ponad 2 179 000 pacjentów. Przeprowadzono meta-analizę z uwzględnionych dawek leków: niższa dawka oznaczała stosowanie leku w niższej zalecanej dawce (np. apiksaban w dawce 2,5 mg), normalna dawka (stosowanie leku w wyższej dawce tj. 5 mg) i połączona dawka (wynik uwzględniający dawkę niższą i wyższą lub brak raportowania dawki w badaniu).</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia poważnych krwawień wśród pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych NOAC</u></p> <table><tr><th>Porównywane interwencje</th><th>Dawka/ populacja</th><th>Punkt końcowy; HR [95% CI]* dla porównania</th><th>p^</th></tr><tr><td rowspan="3">Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</td><td>połączona dawka apiksabanu</td><td>0,75 [0,65; 0,88]</td><td>&lt;0,05</td></tr><tr><td>normalna dawka apiksabanu</td><td>0,82 [0,66; 1,03]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>połączona dawka apiksabanu - pacjenci z przewlekłą chorobą nerek</td><td>0,73 [0,58; 0,91]</td><td>&lt;0,05</td></tr></table> | Porównywane interwencje | Dawka/ populacja                                         | Punkt końcowy; HR [95% CI]* dla porównania | p^                                 | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu | połączona dawka apiksabanu | 0,75 [0,65; 0,88]         | <0,05                | normalna dawka apiksabanu | 0,82 [0,66; 1,03] | >0,05 | połączona dawka apiksabanu - pacjenci z przewlekłą chorobą nerek | 0,73 [0,58; 0,91] | <0,05 |
| Porównywane interwencje                                                                         | Dawka/ populacja                                                                                                                   | Punkt końcowy; HR [95% CI]* dla porównania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | p^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                                                          |                                            |                                    |                                    |                            |                           |                      |                           |                   |       |                                                                  |                   |       |
| Apiksaban vs eteksylan dabigatranu                                                              | połączona dawka apiksabanu                                                                                                         | 0,75 [0,65; 0,88]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                         |                                                          |                                            |                                    |                                    |                            |                           |                      |                           |                   |       |                                                                  |                   |       |
|                                                                                                 | normalna dawka apiksabanu                                                                                                          | 0,82 [0,66; 1,03]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                         |                                                          |                                            |                                    |                                    |                            |                           |                      |                           |                   |       |                                                                  |                   |       |
|                                                                                                 | połączona dawka apiksabanu - pacjenci z przewlekłą chorobą nerek                                                                   | 0,73 [0,58; 0,91]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                         |                                                          |                                            |                                    |                                    |                            |                           |                      |                           |                   |       |                                                                  |                   |       |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                                 | Cel opracowania                                                                                                            | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                           |                   |                 |                                  |                                   |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                         |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                           |                   |                 |                                               |                   |                 |                                             |                   |                 |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|--|------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|--|-----------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------------------------|-------------------|-----------------|
|                                                                            |                                                                                                                            | <p>podaniem wartości HR [95% CI].</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania randomizowane</li> <li>- badania, w których oceniano terapię przeciwzakrzepową w zastawkowym migotaniu przedsionków</li> <li>- badania, w których leki z grupy NOAC stosowano w innych wskazaniach (np. żylna choroba zakrzepowo-zatorowa).</li> </ul> <p><u>Oceniane interwencje:</u><br/>leki z grupy NOAC/ VKA.</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u><br/>- ryzyko poważnych krwawień.</p> | <table> <tr> <td></td><td><b>połączona dawka apiksabanu - pacjenci w wieku <math>&gt;65</math> lat</b></td><td>0,82 [0,73; 0,91]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr> <tr> <td></td><td><b>połączona dawka apiksabanu - pacjenci w wieku <math>&gt;75</math> lat</b></td><td>0,78 [0,69; 0,88]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr> <tr> <td></td><td><b>połączona dawka apiksabanu - populacja amerykańska</b></td><td>0,67 [0,57; 0,80]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr> <tr> <td rowspan="8"><b>Apiksaban vs rywaroksaban</b></td><td><b>połączona dawka apiksabanu</b></td><td>0,58 [0,50; 0,68]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr> <tr> <td><b>normalna dawka apiksabanu</b></td><td>0,60 [0,50; 0,71]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr> <tr> <td><b>połączona dawka apiksabanu - pacjenci z przewlekłą chorobą nerek</b></td><td>0,63 [0,45; 0,89]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr> <tr> <td><b>połączona dawka apiksabanu - pacjenci w wieku <math>&gt;65</math> lat</b></td><td>0,61 [0,54; 0,69]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr> <tr> <td><b>połączona dawka apiksabanu - pacjenci w wieku <math>&gt;75</math> lat</b></td><td>0,59 [0,50; 0,70]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr> <tr> <td><b>połączona dawka apiksabanu - populacja amerykańska</b></td><td>0,53 [0,46; 0,61]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr> <tr> <td><b>połączona dawka apiksabanu - mężczyźni</b></td><td>0,65 [0,54; 0,80]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr> <tr> <td><b>połączona dawka apiksabanu - kobiety</b></td><td>0,64 [0,50; 0,83]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr> </table> <p>*wartości przedstawione w referencji; ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności.</p> <p>Wyniki przeprowadzonej meta-analizy opartej o wyniki badań obserwacyjnych wskazują na istotnie statystycznie niższe (<math>p&lt;0,05</math>) ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia w wyniku stosowania apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem (we wszystkich wyodrębnionych subpopulacjach) a także w porównaniu z eteksylanem dabigatranu (we wszystkich wyodrębnionych subpopulacjach za wyjątkiem analizy z uwzględnieniem normalnej dawki apiksabanu).</p> |  | <b>połączona dawka apiksabanu - pacjenci w wieku <math>&gt;65</math> lat</b> | 0,82 [0,73; 0,91] | <b>&lt;0,05</b> |  | <b>połączona dawka apiksabanu - pacjenci w wieku <math>&gt;75</math> lat</b> | 0,78 [0,69; 0,88] | <b>&lt;0,05</b> |  | <b>połączona dawka apiksabanu - populacja amerykańska</b> | 0,67 [0,57; 0,80] | <b>&lt;0,05</b> | <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b> | <b>połączona dawka apiksabanu</b> | 0,58 [0,50; 0,68] | <b>&lt;0,05</b> | <b>normalna dawka apiksabanu</b> | 0,60 [0,50; 0,71] | <b>&lt;0,05</b> | <b>połączona dawka apiksabanu - pacjenci z przewlekłą chorobą nerek</b> | 0,63 [0,45; 0,89] | <b>&lt;0,05</b> | <b>połączona dawka apiksabanu - pacjenci w wieku <math>&gt;65</math> lat</b> | 0,61 [0,54; 0,69] | <b>&lt;0,05</b> | <b>połączona dawka apiksabanu - pacjenci w wieku <math>&gt;75</math> lat</b> | 0,59 [0,50; 0,70] | <b>&lt;0,05</b> | <b>połączona dawka apiksabanu - populacja amerykańska</b> | 0,53 [0,46; 0,61] | <b>&lt;0,05</b> | <b>połączona dawka apiksabanu - mężczyźni</b> | 0,65 [0,54; 0,80] | <b>&lt;0,05</b> | <b>połączona dawka apiksabanu - kobiety</b> | 0,64 [0,50; 0,83] | <b>&lt;0,05</b> |
|                                                                            | <b>połączona dawka apiksabanu - pacjenci w wieku <math>&gt;65</math> lat</b>                                               | 0,82 [0,73; 0,91]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                           |                   |                 |                                  |                                   |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                         |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                           |                   |                 |                                               |                   |                 |                                             |                   |                 |
|                                                                            | <b>połączona dawka apiksabanu - pacjenci w wieku <math>&gt;75</math> lat</b>                                               | 0,78 [0,69; 0,88]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                           |                   |                 |                                  |                                   |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                         |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                           |                   |                 |                                               |                   |                 |                                             |                   |                 |
|                                                                            | <b>połączona dawka apiksabanu - populacja amerykańska</b>                                                                  | 0,67 [0,57; 0,80]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                           |                   |                 |                                  |                                   |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                         |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                           |                   |                 |                                               |                   |                 |                                             |                   |                 |
| <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b>                                           | <b>połączona dawka apiksabanu</b>                                                                                          | 0,58 [0,50; 0,68]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                           |                   |                 |                                  |                                   |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                         |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                           |                   |                 |                                               |                   |                 |                                             |                   |                 |
|                                                                            | <b>normalna dawka apiksabanu</b>                                                                                           | 0,60 [0,50; 0,71]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                           |                   |                 |                                  |                                   |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                         |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                           |                   |                 |                                               |                   |                 |                                             |                   |                 |
|                                                                            | <b>połączona dawka apiksabanu - pacjenci z przewlekłą chorobą nerek</b>                                                    | 0,63 [0,45; 0,89]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                           |                   |                 |                                  |                                   |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                         |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                           |                   |                 |                                               |                   |                 |                                             |                   |                 |
|                                                                            | <b>połączona dawka apiksabanu - pacjenci w wieku <math>&gt;65</math> lat</b>                                               | 0,61 [0,54; 0,69]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                           |                   |                 |                                  |                                   |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                         |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                           |                   |                 |                                               |                   |                 |                                             |                   |                 |
|                                                                            | <b>połączona dawka apiksabanu - pacjenci w wieku <math>&gt;75</math> lat</b>                                               | 0,59 [0,50; 0,70]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                           |                   |                 |                                  |                                   |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                         |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                           |                   |                 |                                               |                   |                 |                                             |                   |                 |
|                                                                            | <b>połączona dawka apiksabanu - populacja amerykańska</b>                                                                  | 0,53 [0,46; 0,61]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                           |                   |                 |                                  |                                   |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                         |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                           |                   |                 |                                               |                   |                 |                                             |                   |                 |
|                                                                            | <b>połączona dawka apiksabanu - mężczyźni</b>                                                                              | 0,65 [0,54; 0,80]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                           |                   |                 |                                  |                                   |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                         |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                           |                   |                 |                                               |                   |                 |                                             |                   |                 |
|                                                                            | <b>połączona dawka apiksabanu - kobiety</b>                                                                                | 0,64 [0,50; 0,83]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                           |                   |                 |                                  |                                   |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                         |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                           |                   |                 |                                               |                   |                 |                                             |                   |                 |
| <b>Tsai i wsp. 2022 [30]</b><br><br><b>(ocena w skali AMSTAR 2: niska)</b> | <u>Cel przeglądu:</u><br>Meta-analiza mająca na celu ocenę ryzyka złamań podczas leczenia NOAC względem terapii warfaryną. | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PubMed/Medline, Embase, Ovid, Web of Science, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov do marca 2021 roku;</li> <li>- zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                           | <p>Do meta-analizy włączono 31 badań.</p> <p>Ogólna charakterystyka włączonych badań: 24 badania randomizowane i 7 badań kohortowych. Dane zbierano od pacjentów z Azji (6 badań), Ameryki (3 badania), Europy (1 badanie), natomiast 21 badań przeprowadzono w wielu ośrodkach na świecie. Do meta-analizy włączono dane od 455 343 pacjentów, leczonych NOAC lub warfaryną. Warfarynę otrzymywało 221 203 pacjentów, 78 810 przyjmowało eteksylan dabigatranu, 106 996 rywaroksaban, 35 359 apiksaban, pozostałych 12 975 edoksaban. Średni wiek pacjentów wynosił 69,05 lat (zakres: 54-89 lat). Większość pacjentów stanowili mężczyźni (62%). Wobec 93,43% chorych NOAC stosowane były w ramach profilaktyki udaru u pacjentów z migotaniem</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                                              |                   |                 |  |                                                           |                   |                 |                                  |                                   |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                         |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                                              |                   |                 |                                                           |                   |                 |                                               |                   |                 |                                             |                   |                 |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                         | Cel opracowania                            | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|----|-------------------------|--|--|------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------|---------------------|--|--|------------------------------------|----------------------|-------|---------------------------|--------------------|-------|-----------------|--|--|------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------|-------------|-------|-------------------------|--|-----------|------|--------------|------|-----------------------|------|---------------------|--|-----------|------|--------------|------|-----------------------|------|
|                                    |                                            | <p><i>Systematic Reviews i Meta-Analyses.</i></p> <p>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO:<br/><a href="https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=206788">https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=206788</a>.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- badania, w których dorośli pacjenci otrzymywali leki z grupy NOACI</li><li>- badania, do których włączano pacjentów z migotaniem przedsionków lub żylną chorobą zakrzepowo-zatorową</li><li>- badania randomizowane lub obserwacyjne</li><li>- badania, w których porównywano ryzyko złamań podczas terapii NOAC lub warfaryną.</li></ul> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- badania jednoramiennel</li><li>- opisy przypadków, opisy serii przypadków, do których włączono &lt; 10 pacjentów, przeglądy, abstrakty konferencyjne</li><li>- badania prowadzone w modelach zwierzęcych lub badania podstawowe</li><li>- badania, do których włączano pacjentów z poważną infekcją lub leczonych immunosupresyjnie.</li></ul> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> | <p>przedsionków, 6,57% chorych przyjmowało NOAC we wskazaniu jakim była profilaktyka w żylniej chorobie zakrzepowo-zatorowej. Wiarygodność badań obserwacyjnych oceniano jako dość dobrą.</p> <p><b><u>Ryzyko wystąpienia złamań wśród pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych NOAC</u></b></p> <p><b>Analiza główna - meta-analiza sieciowa badań RCT i obserwacyjnych</b></p> <table><tr><th>Porównywane interwencje</th><th>Punkt końcowy; RR [95% CI]* dla porównania</th><th>p^</th></tr><tr><td colspan="3">Jakiegokolwiek złamanie</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</td><td>1,53 [1,20; 1,94]</td><td>&lt;0,05</td></tr><tr><td>Rywaroksaban vs apiksaban</td><td>1,22 [0,96; 1,54]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td colspan="3">Złamania kręgosłupa</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</td><td>27,80 [1,84; 419,35]</td><td>&lt;0,05</td></tr><tr><td>Rywaroksaban vs apiksaban</td><td>9,91 [0,99; 98,93]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td colspan="3">Złamania biodra</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</td><td>1,94 [1,24; 3,02]</td><td>&lt;0,05</td></tr><tr><td>Rywaroksaban vs apiksaban</td><td>1,29 [0,84; 2,00]</td><td>&gt;0,05</td></tr></table> <p>*wartości przedstawione w referencji; ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności.</p> <table><tr><th>Interwencja</th><th>SUCRA</th></tr><tr><td colspan="2">Jakiegokolwiek złamanie</td></tr><tr><td>Apiksaban</td><td>98,0</td></tr><tr><td>Rywaroksaban</td><td>71,6</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu</td><td>34,1</td></tr><tr><td colspan="2">Złamania kręgosłupa</td></tr><tr><td>Apiksaban</td><td>98,5</td></tr><tr><td>Rywaroksaban</td><td>55,6</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu</td><td>13,5</td></tr></table> | Porównywane interwencje | Punkt końcowy; RR [95% CI]* dla porównania | p^ | Jakiegokolwiek złamanie |  |  | Eteksylan dabigatranu vs apiksaban | 1,53 [1,20; 1,94] | <0,05 | Rywaroksaban vs apiksaban | 1,22 [0,96; 1,54] | >0,05 | Złamania kręgosłupa |  |  | Eteksylan dabigatranu vs apiksaban | 27,80 [1,84; 419,35] | <0,05 | Rywaroksaban vs apiksaban | 9,91 [0,99; 98,93] | >0,05 | Złamania biodra |  |  | Eteksylan dabigatranu vs apiksaban | 1,94 [1,24; 3,02] | <0,05 | Rywaroksaban vs apiksaban | 1,29 [0,84; 2,00] | >0,05 | Interwencja | SUCRA | Jakiegokolwiek złamanie |  | Apiksaban | 98,0 | Rywaroksaban | 71,6 | Eteksylan dabigatranu | 34,1 | Złamania kręgosłupa |  | Apiksaban | 98,5 | Rywaroksaban | 55,6 | Eteksylan dabigatranu | 13,5 |
| Porównywane interwencje            | Punkt końcowy; RR [95% CI]* dla porównania | p^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Jakiegokolwiek złamanie            |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Eteksylan dabigatranu vs apiksaban | 1,53 [1,20; 1,94]                          | <0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Rywaroksaban vs apiksaban          | 1,22 [0,96; 1,54]                          | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Złamania kręgosłupa                |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Eteksylan dabigatranu vs apiksaban | 27,80 [1,84; 419,35]                       | <0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Rywaroksaban vs apiksaban          | 9,91 [0,99; 98,93]                         | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Złamania biodra                    |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Eteksylan dabigatranu vs apiksaban | 1,94 [1,24; 3,02]                          | <0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Rywaroksaban vs apiksaban          | 1,29 [0,84; 2,00]                          | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Interwencja                        | SUCRA                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Jakiegokolwiek złamanie            |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Apiksaban                          | 98,0                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Rywaroksaban                       | 71,6                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Eteksylan dabigatranu              | 34,1                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Złamania kręgosłupa                |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Apiksaban                          | 98,5                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Rywaroksaban                       | 55,6                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |
| Eteksylan dabigatranu              | 13,5                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                                            |    |                         |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                     |  |  |                                    |                      |       |                           |                    |       |                 |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |       |                         |  |           |      |              |      |                       |      |                     |  |           |      |              |      |                       |      |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                                         | Cel opracowania                                                                                                                                                                                         | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                     |  |           |      |                         |                              |                                                          |     |                                    |   |                      |       |                           |   |                      |       |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--|-----------|------|-------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------|-----|------------------------------------|---|----------------------|-------|---------------------------|---|----------------------|-------|
|                                                                                    |                                                                                                                                                                                                         | <p>- leki z grupy NOAC/ warfaryna.</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <p>- ryzyko złamań.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <table><tr><th colspan="2">Złamania biodra</th></tr><tr><td>Apiksaban</td><td>90,4</td></tr><tr><td>Rywaroksaban</td><td>62,7</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu</td><td>8,5</td></tr></table> <p>Wyniki przeprowadzonej meta-analizy sieciowej opartej o wyniki badań RCT i badań obserwacyjnych wskazują na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek złamań w wyniku stosowania apiksabanu w porównaniu z eteksylanem dabigatranu. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy apiksabanem a rywaroksabanem w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek złamań, złamań biodra lub kręgosłupa. W rankingu terapii, istniało wysokie prawdopodobieństwo, że najskuteczniejszym lekiem zapobiegającym złamaniom (jakimkolwiek, biodra i kręgosłupa) był apiksaban.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Złamania biodra     |  | Apiksaban | 90,4 | Rywaroksaban            | 62,7                         | Eteksylan dabigatranu                                    | 8,5 |                                    |   |                      |       |                           |   |                      |       |
| Złamania biodra                                                                    |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                     |  |           |      |                         |                              |                                                          |     |                                    |   |                      |       |                           |   |                      |       |
| Apiksaban                                                                          | 90,4                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                     |  |           |      |                         |                              |                                                          |     |                                    |   |                      |       |                           |   |                      |       |
| Rywaroksaban                                                                       | 62,7                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                     |  |           |      |                         |                              |                                                          |     |                                    |   |                      |       |                           |   |                      |       |
| Eteksylan dabigatranu                                                              | 8,5                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                     |  |           |      |                         |                              |                                                          |     |                                    |   |                      |       |                           |   |                      |       |
| <p><b>Zhang i wsp. 2025 [31]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR 2: niska)</b></p> | <p><u>Cel przeglądu:</u></p> <p>Meta-analiza dotycząca oceny związku między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (DOAC) i warfaryną a występowaniem demencji u pacjentów z migotaniem przedsionków.</p> | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <p>- PubMed, Embase, Web of Knowledge, Cochrane oraz clinicaltrials.gov do grudnia 2022 roku;</p> <p>- zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews;</p> <p>- dodatkowo przeszukano ręcznie bibliografię kluczowych artykułów.</p> <p>Przegląd zarejestrowany na PROSPERO (CRD42022372188)</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <p>- badania randomizowane lub kohortowe w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków, w których w grupie badanej stosowano DOAC (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban) a w grupie kontrolnej warfarynę</p> <p>- badania, w których raportowano wystąpienia demencji (np. demencja, otępienie naczyniowe, choroba</p> | <p>Do meta-analizy włączono 9 badań, w tym 1 badanie RCT i 8 kohortowych, w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków (w większości badan niezastawkowym).</p> <p>Ogólna charakterystyka włączonych badań: uwzględniono badania obejmujące łącznie 447 644 pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy byli leczeni lekami przeciwzakrzepowymi (w tym 6 badań dla uwzględniających porównania apiksabanu z komparatorami). A. Ocena jakości metodologicznej włączonych badań była wysoka.</p> <p><b><u>Ryzyko wystapienia demencji wśród pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych NOAC</u></b></p> <table><tr><th colspan="4">Wyniki meta-analizy</th></tr><tr><th>Porównywane interwencje</th><th>Liczba badań w meta-analizie</th><th>Ryzyko wystąpienia demencji; RR [95% CI]* dla porównania</th><th>p^</th></tr><tr><td>Apiksaban ve eteksylan dabigatranu</td><td>3</td><td>0,758 [0,647; 0,889]</td><td>&lt;0,05</td></tr><tr><td>Rywaroksaban vs apiksaban</td><td>3</td><td>0,161 [0,934; 1,443]</td><td>&gt;0,05</td></tr></table> <p>*wartości przedstawione w referencji. ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności.</p> <p>Wyniki meta-analizy wskazują na istotny statystycznie (p&lt;0,05) niższy ryzyka wystąpienia demencji w wyniku stosowania apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu. Nie wykazano istotnych różnic (p&gt;0,05) pomiędzy zastosowaniem apiksabanu względem rywaroksabanu w zakresie ryzyka wystąpienia demencji.</p> | Wyniki meta-analizy |  |           |      | Porównywane interwencje | Liczba badań w meta-analizie | Ryzyko wystąpienia demencji; RR [95% CI]* dla porównania | p^  | Apiksaban ve eteksylan dabigatranu | 3 | 0,758 [0,647; 0,889] | <0,05 | Rywaroksaban vs apiksaban | 3 | 0,161 [0,934; 1,443] | >0,05 |
| Wyniki meta-analizy                                                                |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                     |  |           |      |                         |                              |                                                          |     |                                    |   |                      |       |                           |   |                      |       |
| Porównywane interwencje                                                            | Liczba badań w meta-analizie                                                                                                                                                                            | Ryzyko wystąpienia demencji; RR [95% CI]* dla porównania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | p^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                     |  |           |      |                         |                              |                                                          |     |                                    |   |                      |       |                           |   |                      |       |
| Apiksaban ve eteksylan dabigatranu                                                 | 3                                                                                                                                                                                                       | 0,758 [0,647; 0,889]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |  |           |      |                         |                              |                                                          |     |                                    |   |                      |       |                           |   |                      |       |
| Rywaroksaban vs apiksaban                                                          | 3                                                                                                                                                                                                       | 0,161 [0,934; 1,443]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |  |           |      |                         |                              |                                                          |     |                                    |   |                      |       |                           |   |                      |       |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                                                   | Cel opracowania                                                                                                                              | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                               |  |  |                         |                                                                      |    |                                    |                    |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--|--|-------------------------|----------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------|--------------------|-------|
|                                                                                              |                                                                                                                                              | <p>Alzheimer, upośledzenie funkcji poznawczych).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <p>- przeglądy, raporty przypadków, eksperymenty na zwierzętach lub komórkach, streszczenia konferencyjne, artykuły niedostępne w postaci publikacji pełnotekstowych, zduplikowane publikacje i artykuły w językach innych niż angielski.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>leki z grupy DOAC/ VKA.</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <p>- ryzyko wystąpienia demencji.</p>                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                               |  |  |                         |                                                                      |    |                                    |                    |       |
| <p><b>Ning i wsp. 2024 [32]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</b></p> | <p><u>Cel przeglądu:</u></p> <p>Meta-analiza sieciowa mająca na celu ocenę ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych podczas leczenia OAC.</p> | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <p>- PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CNKI, Wanfang, VIP oraz SinoMed do lipca 2022 roku;</p> <p>- zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA-NMA).</p> <p>Przegląd zarejestrowany na PROSPERO (CRD42023420169).</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <p>- badania kliniczne dotyczące porównania OAC (dabigatranu, apiksabanu, edoksabanu, beriksabanu, VKA, P2Y12, awastinu, aspiryny, kłopidogresu) względem innych OAC, w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków;</p> <p>- oceniane punkty końcowe:</p> | <p>Do meta-analizy sieciowej włączono 10 badań, w tym dwa randomizowane i 7 nierandomizowane.</p> <p>Ogólna charakterystyka włączonych badań: łączna liczba włączonych pacjentów wynosiła 882 847 uczestników z migotaniem przedsionków. W badaniu uwzględniono pięć doustnych leków przeciwzakrzepowych i dwa leki przeciwzakrzepowe: VKA (zwłaszcza warfarynę), dabigatran, edoksaban, rywaroksaban, apiksaban oraz aspirynę i kłopidogrel. Wszystkie wskaźniki były wskaźnikami upośledzenia funkcji poznawczych, przy czym w dwóch badaniach wykorzystano Miesięczną Ocenę Funkcji Poznawczych (MMSE), a w ośmiu badaniach obliczono częstość występowania demencji.</p> <p>Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach kohortowych wykazały, że 1 badanie uzyskało 8 punktów, a 7 badań uzyskało 9 punktów, co wskazuje na wysoką jakość literatury. W przypadku badań RC ryzyko wystąpienia błędu systematycznego było niejasne.</p> <p><b><u>Ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych wśród pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych NOAC</u></b></p> <table><tr><th colspan="3">Wyniki meta-analizy sieciowej</th></tr><tr><th>Porównywane interwencje</th><th>Ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych; OR [95% CI]* dla porównania</th><th>p^</th></tr><tr><td>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</td><td>0,11 [-0,73; 0,93]</td><td>&gt;0,05</td></tr></table> | Wyniki meta-analizy sieciowej |  |  | Porównywane interwencje | Ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych; OR [95% CI]* dla porównania | p^ | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu | 0,11 [-0,73; 0,93] | >0,05 |
| Wyniki meta-analizy sieciowej                                                                |                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                               |  |  |                         |                                                                      |    |                                    |                    |       |
| Porównywane interwencje                                                                      | Ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych; OR [95% CI]* dla porównania                                                                         | p^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                               |  |  |                         |                                                                      |    |                                    |                    |       |
| Apiksaban vs eteksylan dabigatranu                                                           | 0,11 [-0,73; 0,93]                                                                                                                           | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                               |  |  |                         |                                                                      |    |                                    |                    |       |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                       | Cel opracowania    | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                  |                    |       |             |        |                             |  |                  |      |                   |      |                     |      |
|----------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|-------|-------------|--------|-----------------------------|--|------------------|------|-------------------|------|---------------------|------|
|                                  |                    | <p>zaburzenia poznawcze (Wynik Mini-Egzaminu Stanu Psychicznego, wskaźnik zapadalności na demencję).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- badania z niekompletnymi danymi; badania niekliniczne, takie jak przeglądy, streszczenia, listy i plany;</li><li>- badania dotyczące interwencji, które nie spełniają kryteriów włączenia.</li></ul> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>leki z grupy OAC.</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- wpływ na funkcje poznawcze.</li></ul> | <table><tr><td><b>Apiksaban vs rywaroksaban</b></td><td>0,13 [-0,72; 0,96]</td><td>&gt;0,05</td></tr></table> <p>*wartości przedstawione w referencji. ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności.</p> <table><tr><th>Interwencja</th><th>SUCRA*</th></tr><tr><td colspan="2"><b>Zaburzenia poznawcze</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban</b></td><td>52,1</td></tr><tr><td><b>Dabigatran</b></td><td>60,8</td></tr><tr><td><b>Rywaroksaban</b></td><td>62,2</td></tr></table> <p>*wartości przedstawione w referencji.</p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic (<math>p&gt;0,05</math>) pomiędzy zastosowaniem apiksabanu względem eteksylanu dabigatranu, jak również rywaroksabanu, w zakresie ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych.</p> <p>Spośród ww. terapii apiksaban uplasował po dabigatranie i rywaroksabanie w rankingu najbezpieczniejszych terapii pod względem ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych.</p> | <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b> | 0,13 [-0,72; 0,96] | >0,05 | Interwencja | SUCRA* | <b>Zaburzenia poznawcze</b> |  | <b>Apiksaban</b> | 52,1 | <b>Dabigatran</b> | 60,8 | <b>Rywaroksaban</b> | 62,2 |
| <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b> | 0,13 [-0,72; 0,96] | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                  |                    |       |             |        |                             |  |                  |      |                   |      |                     |      |
| Interwencja                      | SUCRA*             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                  |                    |       |             |        |                             |  |                  |      |                   |      |                     |      |
| <b>Zaburzenia poznawcze</b>      |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                  |                    |       |             |        |                             |  |                  |      |                   |      |                     |      |
| <b>Apiksaban</b>                 | 52,1               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                  |                    |       |             |        |                             |  |                  |      |                   |      |                     |      |
| <b>Dabigatran</b>                | 60,8               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                  |                    |       |             |        |                             |  |                  |      |                   |      |                     |      |
| <b>Rywaroksaban</b>              | 62,2               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                  |                    |       |             |        |                             |  |                  |      |                   |      |                     |      |

CI - przedział ufności; HR - hazard względny; ICD - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych; MOOSE - wytyczne dotyczące przeprowadzania meta-analiz badań obserwacyjnych; NOAC - doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K; NOS - skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną; OR - iloraz szans; RCT - randomizowane badanie kliniczne; RR - ryzyko względne; SUCRA - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu; VKA - antagonisty witaminy

### 13.8. WYNIKI I WNIOSKI Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH W SUBPOPULACJACH PACJENTÓW WYODRĘBNIONYCH WE WNIOSKOWANYM WSKAZANIU

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące efektywności klinicznej i praktycznej apiksabanu w porównaniu do komparatorów w subpopulacjach pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru takimi jak: niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, podeszły wiek, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienny w wywiadzie (zgodnie z ChPL Apixaban Adamed® [21]).

**Tabela 144. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (meta-analiz sieciowych i meta-analiz z przeglądem systematycznym), uwzględniających dane dotyczące zastosowania apiksabanu w porównaniu do komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w wyodrębnionych subpopulacjach pacjentów.**

| Referencja                                                                       | Cel opracowania                                                                                                                                                                                                                                                               | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                            |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|----|------------------------------|--|--|------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------|--------------------|--|--|------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------|
| Meta-analizy/ przeglądy systematyczne - subpopulacja pacjentów w podeszłym wieku |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                            |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |
| Lin i wsp. 2023 [14]<br><br>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)           | Cel przeglądu:<br>Meta-analiza sieciowa mająca na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistą witaminy (NOAC), stosowanych w prewencji udaru, w subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku (≥75 lat) | Przeszukane bazy danych:<br>- PubMed/Medline, Embase, Cochrane database do lutego 2023 roku;<br><br>- zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews i Meta-Analyses.<br><br>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO:<br><a href="https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=329557">https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=329557</a> .<br><br>Kryteria włączenia badań od przeglądu:<br><br>- badania RCT w których leki z grupy NOAC porównywano z lekami z grupy antagonistów witaminy K (VKA); | Do meta-analizy włączono 7 badań RCT:<br>-RE-LY (eteksylan dabigatranu vs warfaryna) [155]<br>-ARISTOTLE (apiksaban vs warfaryna) [153]<br>-ROCKET AF (rywaroksaban vs warfaryna)<br>-J-ROCKET-AF (rywaroksaban vs warfaryna)<br>-ENGAGE AF-TII 48 (edoksaban vs warfaryna) [159]<br>- AUGUSTUS (apiksaban vs dowolny VKA) [163]<br>- ENVISAGE-TAVI AF (apiksaban vs dowolny VKA) [164]                                                                                                                                                                                                                    |                                            |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |
|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów w wieku ≥ 75 lat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                            |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |
|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <table><tr><th>Porównywane interwencje</th><th>Punkt końcowy; RR [95% CI]* dla porównania</th><th>p^</th></tr><tr><td colspan="3">Udar lub zatorowość obwodowa</td></tr><tr><td>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</td><td>0,99 [0,65; 1,50]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Apiksaban vs rywaroksaban</td><td>0,99 [0,63; 1,57]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td colspan="3">Poważne krwawienia</td></tr><tr><td>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</td><td>0,58 [0,28; 1,21]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Apiksaban vs rywaroksaban</td><td>0,53 [0,24; 1,17]</td><td>&gt;0,05</td></tr></table> |                                            | Porównywane interwencje | Punkt końcowy; RR [95% CI]* dla porównania | p^ | Udar lub zatorowość obwodowa |  |  | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu | 0,99 [0,65; 1,50] | >0,05 | Apiksaban vs rywaroksaban | 0,99 [0,63; 1,57] | >0,05 | Poważne krwawienia |  |  | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu | 0,58 [0,28; 1,21] | >0,05 | Apiksaban vs rywaroksaban | 0,53 [0,24; 1,17] | >0,05 |
|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Porównywane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Punkt końcowy; RR [95% CI]* dla porównania | p^                      |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |
|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Udar lub zatorowość obwodowa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                            |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |
| Apiksaban vs eteksylan dabigatranu                                               | 0,99 [0,65; 1,50]                                                                                                                                                                                                                                                             | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                            |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |
| Apiksaban vs rywaroksaban                                                        | 0,99 [0,63; 1,57]                                                                                                                                                                                                                                                             | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                            |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |
| Poważne krwawienia                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                            |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |
| Apiksaban vs eteksylan dabigatranu                                               | 0,58 [0,28; 1,21]                                                                                                                                                                                                                                                             | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                            |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |
| Apiksaban vs rywaroksaban                                                        | 0,53 [0,24; 1,17]                                                                                                                                                                                                                                                             | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                            |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |
|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                            |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |
|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                            |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Cel opracowania                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                               |  |  |                                    |                             |       |                                |                   |       |                      |  |  |                           |                   |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--|--|------------------------------------|-----------------------------|-------|--------------------------------|-------------------|-------|----------------------|--|--|---------------------------|-------------------|-------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | - badania, do których włączano pacjentów z migotaniem przedsionków;<br>- badania, w których raportowano zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i krwawienia;<br>- badania, w których raportowano wyniki dla grupy pacjentów ≥75 lat (również analizy wtórne);<br>- badania opublikowane w języku angielskim.                                                                                                                                                                                                              | <table><tr><th colspan="3">Krwawienie śródczaszkowe</th></tr><tr><td>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</td><td>0,83 [0,43; 1,59]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Apiksaban vs rywaroksaban</td><td>0,43 [0,21; 0,86]</td><td>&lt;0,05</td></tr><tr><th colspan="3">Wszystkie krwawienia</th></tr><tr><td>Apiksaban vs rywaroksaban</td><td>0,62 [0,48; 0,79]</td><td>&lt;0,05</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Krwawienie śródczaszkowe      |  |  | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu | 0,83 [0,43; 1,59]           | >0,05 | Apiksaban vs rywaroksaban      | 0,43 [0,21; 0,86] | <0,05 | Wszystkie krwawienia |  |  | Apiksaban vs rywaroksaban | 0,62 [0,48; 0,79] | <0,05 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Krwawienie śródczaszkowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                               |  |  |                                    |                             |       |                                |                   |       |                      |  |  |                           |                   |       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0,83 [0,43; 1,59]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | >0,05                         |  |  |                                    |                             |       |                                |                   |       |                      |  |  |                           |                   |       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Apiksaban vs rywaroksaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,43 [0,21; 0,86]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <0,05                         |  |  |                                    |                             |       |                                |                   |       |                      |  |  |                           |                   |       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wszystkie krwawienia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                               |  |  |                                    |                             |       |                                |                   |       |                      |  |  |                           |                   |       |
| Apiksaban vs rywaroksaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0,62 [0,48; 0,79]                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                               |  |  |                                    |                             |       |                                |                   |       |                      |  |  |                           |                   |       |
| *wartości przedstawione w referencji; ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                               |  |  |                                    |                             |       |                                |                   |       |                      |  |  |                           |                   |       |
| <p>Ogólne wnioski z przeglądu:</p> <p>Wyniki przeprowadzonej meta-analizy sieciowej opartej na badaniach RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy apiksabanem i eteksylanem dabigatranu, a także pomiędzy apiksabanem i rywaroksabanem w odniesieniu do parametru oceny skuteczności - ryzyka wystąpienia udaru/ zatorowości obwodowej, jak również w odniesieniu do parametru oceny bezpieczeństwa - ryzyka wystąpienia poważnych krwawień, w subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku (≥75 lat). Rywaroksaban zwiększał istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia krwawień śródczaszkowych w porównaniu z apiksabanem, jak również wszystkich krwawień w porównaniu z apiksabanem, w subpopulacji chorych w wieku ≥ 75 lat. Nie obserwowano natomiast znamiennych różnic pomiędzy apiksabanem a dabigatranem w odniesieniu do ryzyka wystąpienia krwawienia śródczaszkowego.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                               |  |  |                                    |                             |       |                                |                   |       |                      |  |  |                           |                   |       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                               |  |  |                                    |                             |       |                                |                   |       |                      |  |  |                           |                   |       |
| Wang i wsp. 2023 [15]<br><br>(ocena w skali AMSTAR 2: niska)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>Cel przeglądu:</p> <p>Meta-analiza sieciowa mająca na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistą witaminy (NOAC) względem warfaryny w prewencji udaru, w subpopulacji pacjentów w wieku ≥75 lat z migotaniem przedsionków.</p> | <p>Przeszukane bazy danych:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- PubMed, Embase oraz Cochrane,</li><li>- zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) oraz Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE).</li></ul> <p>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO: CRD42022324538.</p> <p>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- badania RCT II lub III fazy oraz</li></ul> | <p>W meta-analizie sieciowej uwzględniono łącznie 38 publikacji, w tym 9 randomizowanych badań klinicznych obejmujących 31492 pacjentów (BAFTA 2007, SPAF-II 1994, J-ROCKET AF 2012, ROCKET AF 2011, WASPO 2007, ARISTOTLE 2011, AVERROES 2011, ENGAGE AFetIMI 48 2013, RE-LY 2009 oraz 29 kohortowych badań obserwacyjnych obejmujących 991416 pacjentów w wieku ≥ 75 lat z migotaniem przedsionków.</p> <p><b>Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów w wieku ≥ 75 lat</b></p> <table><tr><th colspan="3">Wyniki meta-analizy sieciowej</th></tr><tr><th>Porównywane interwencje</th><th>HR [95% CI]* dla porównania</th><th>P^</th></tr><tr><td colspan="3">Udar lub/i zatorowość obwodowa</td></tr></table> | Wyniki meta-analizy sieciowej |  |  | Porównywane interwencje            | HR [95% CI]* dla porównania | P^    | Udar lub/i zatorowość obwodowa |                   |       |                      |  |  |                           |                   |       |
| Wyniki meta-analizy sieciowej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                               |  |  |                                    |                             |       |                                |                   |       |                      |  |  |                           |                   |       |
| Porównywane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | HR [95% CI]* dla porównania                                                                                                                                                                                                                                                                                   | P^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                               |  |  |                                    |                             |       |                                |                   |       |                      |  |  |                           |                   |       |
| Udar lub/i zatorowość obwodowa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                               |  |  |                                    |                             |       |                                |                   |       |                      |  |  |                           |                   |       |

| Referencja                                | Cel opracowania   | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------|-----------------|--------------------------|--|--|-------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------|-----------------|------------------------|--|--|-------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------|-----------------|--------------------------------------|--|--|-------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------|--|--|-------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------------|--|--|-------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------|-----------------|------------------------------------------|--|--|-------------------------------------------|-------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                   | prospektywne lub retrospektywne badania obserwacyjne z kohortą kontrolną, w których oceniano leki z grupy NOAC względem warfaryny lub/ i leczenia przeciwkrwotoczowego w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów w wieku ≥75 lat z migotaniem przedsionków;<br>- publikacje w postaci pełnych tekstów w języku angielskim.<br><br><u>Kryteria wykluczenia badań:</u><br>- raporty przypadków, edytoriale, artykuły przeglądowe;<br>- badania oceniające krótkotrwałe, przeciwnie działające efekty działania rywaroksabanu (m. in. przy kardiowersji, ablacji przy użyciu cewnika, operacji w obrębie zastawek serca lub innych interwencji wieńcowych);<br>- pacjenci z chorobami współistniejącymi,<br>- badania, w których zastosowano potrójną terapię przeciwzakrzepową tj. warfaryną, aspiryną oraz kłopidogrelem;<br>- badania dostępne tylko w formie abstraktu;<br>- badania porównujące różne dawki tego samego leku;<br>- badania z krótkim okresem obserwacji (<3 miesiące) i/lub <30 pacjentami w jednej z grup.<br><br><u>Oceniane interwencje:</u><br>- leki z grupy NOAC oraz warfaryna.<br><br><u>Oceniane punkty końcowe:</u><br>- skuteczność: udar/ zatorowość | <table><tr><td><b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b></td><td>0,71 [0,58; 0,86]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban vs rywaroksaban</b></td><td>0,70 [0,59; 0,84]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr><tr><td colspan="3"><b>Udar niedokrwieny</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b></td><td>1,04 [0,75; 1,43]</td><td><b>&gt;0,05</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban vs rywaroksaban</b></td><td>1,08 [0,79; 1,51]</td><td><b>&gt;0,05</b></td></tr><tr><td colspan="3"><b>Udar krwotoczny</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b></td><td>1,26 [0,57; 2,83]</td><td><b>&gt;0,05</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban vs rywaroksaban</b></td><td>0,98 [0,44; 2,15]</td><td><b>&gt;0,05</b></td></tr><tr><td colspan="3"><b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b></td><td>1,02 [0,70; 1,48]</td><td><b>&gt;0,05</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban vs rywaroksaban</b></td><td>0,93 [0,64; 1,35]</td><td><b>&gt;0,05</b></td></tr><tr><td colspan="3"><b>Poważne krwawienia</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b></td><td>0,70 [0,59; 0,84]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban vs rywaroksaban</b></td><td>0,61 [0,51; 0,72]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr><tr><td colspan="3"><b>Krwawienie śródczaszkowe</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b></td><td>1,17 [0,79; 1,78]</td><td><b>&gt;0,05</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban vs rywaroksaban</b></td><td>0,85 [0,58; 1,31]</td><td><b>&gt;0,05</b></td></tr><tr><td colspan="3"><b>Krwawienie z przewodu pokarmowego</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b></td><td>0,45 [0,26; 0,77]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban vs rywaroksaban</b></td><td>0,50 [0,29; 0,87]</td><td><b>&lt;0,05</b></td></tr></table> | <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b> | 0,71 [0,58; 0,86] | <b>&lt;0,05</b> | <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b> | 0,70 [0,59; 0,84] | <b>&lt;0,05</b> | <b>Udar niedokrwieny</b> |  |  | <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b> | 1,04 [0,75; 1,43] | <b>&gt;0,05</b> | <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b> | 1,08 [0,79; 1,51] | <b>&gt;0,05</b> | <b>Udar krwotoczny</b> |  |  | <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b> | 1,26 [0,57; 2,83] | <b>&gt;0,05</b> | <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b> | 0,98 [0,44; 2,15] | <b>&gt;0,05</b> | <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b> |  |  | <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b> | 1,02 [0,70; 1,48] | <b>&gt;0,05</b> | <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b> | 0,93 [0,64; 1,35] | <b>&gt;0,05</b> | <b>Poważne krwawienia</b> |  |  | <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b> | 0,70 [0,59; 0,84] | <b>&lt;0,05</b> | <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b> | 0,61 [0,51; 0,72] | <b>&lt;0,05</b> | <b>Krwawienie śródczaszkowe</b> |  |  | <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b> | 1,17 [0,79; 1,78] | <b>&gt;0,05</b> | <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b> | 0,85 [0,58; 1,31] | <b>&gt;0,05</b> | <b>Krwawienie z przewodu pokarmowego</b> |  |  | <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b> | 0,45 [0,26; 0,77] | <b>&lt;0,05</b> | <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b> | 0,50 [0,29; 0,87] | <b>&lt;0,05</b> | <p>*wartości przedstawione w referencji; ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności.</p> <p>Wyniki przeprowadzonej meta-analizy sieciowej opartej na randomizowanych badaniach klinicznych, jak i kohortowych badaniach obserwacyjnych, w których porównywano efekty stosowania apiksabanu z eteksylanem dabigatranu oraz z rywaroksabanem, wykazały brak istotnych statystycznie (p&gt;0,05) różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwienego, udaru krwotocznego, zgonu z jakichkolwiek przyczyn, i krwawień śródczaszkowych. Jednocześnie wykazano istotną statystycznie (p&lt;0,05) różnicę na korzyść apiksabanu odnośnie niższego ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej, poważnych krwawień oraz krwawień z przewodu pokarmowego względem eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu.</p> |
| <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b> | 0,71 [0,58; 0,86] | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b>          | 0,70 [0,59; 0,84] | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Udar niedokrwieny</b>                  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b> | 1,04 [0,75; 1,43] | <b>&gt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b>          | 1,08 [0,79; 1,51] | <b>&gt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Udar krwotoczny</b>                    |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b> | 1,26 [0,57; 2,83] | <b>&gt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b>          | 0,98 [0,44; 2,15] | <b>&gt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Zgon z jakichkolwiek przyczyn</b>      |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b> | 1,02 [0,70; 1,48] | <b>&gt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b>          | 0,93 [0,64; 1,35] | <b>&gt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Poważne krwawienia</b>                 |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b> | 0,70 [0,59; 0,84] | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b>          | 0,61 [0,51; 0,72] | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Krwawienie śródczaszkowe</b>           |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b> | 1,17 [0,79; 1,78] | <b>&gt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b>          | 0,85 [0,58; 1,31] | <b>&gt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Krwawienie z przewodu pokarmowego</b>  |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</b> | 0,45 [0,26; 0,77] | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Apiksaban vs rywaroksaban</b>          | 0,50 [0,29; 0,87] | <b>&lt;0,05</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                        |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                      |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                           |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                 |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                          |  |  |                                           |                   |                 |                                  |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                       | Cel opracowania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                             |    |                                     |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |                           |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|----|-------------------------------------|--|--|-------------------------------------------|-------------------|-------|----------------------------------|-------------------|-------|---------------------------|--|--|-------------------------------------------|-------------------|-------|----------------------------------|-------------------|-------|
|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | obwodowa (punkt złożony), udar niedokrwieny, udar krwotoczny zgon z jakichkolwiek przyczyn;<br>- bezpieczeństwo: poważne krwawienie, krwawienie wewnętrzne, krwawienie z przewodu pokarmowego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                             |    |                                     |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |                           |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |
| Silverio i wsp. 2021 [16]<br><br>(ocena w skali AMSTAR 2: niska) | <u>Cel przeglądu:</u><br>Meta-analiza sieciowa mająca na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistą witaminy (NOAC) względem warfaryny, stosowanych w prewencji udaru, w subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku (≥75 lat) z migotaniem przedsionków | <u>Przeszukane bazy danych:</u><br>- MEDLINE, Cochrane, ISI Web of Sciences oraz SCOPUS do listopada 2018 roku;<br>- zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses oraz Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE).<br><br>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO: CRD42018110497.<br><br><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u><br>- badania RCT oraz badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w których oceniano leki z grupy NOAC względem warfaryny, podawane w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów w wieku ≥75 lat z migotaniem przedsionków;<br>- badania z jasno zdefiniowanymi punktami końcowymi;<br>- badania opublikowane w języku angielskim.<br><br><u>Kryteria wykluczenia badań:</u><br>- badania, w których oceniano tylko złożone punkty końcowe;<br>- raporty, serie przypadków. | <p>Do meta-analizy włączono 5 badań RCT:<br/>-RE-LY (eteksylan dabigatranu vs warfaryna) [155]<br/>-ARISTOTLE (apiksaban vs warfaryna) [153]<br/>-ROCKET AF (rywaroksaban vs warfaryna)<br/>-J-ROCKET-AF (rywaroksaban vs warfaryna)<br/>-ENGAGE AF-TII 48 (edoksaban vs warfaryna) [159],<br/>a także 17 badań obserwacyjnych,</p> <p><b><u>Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów w wieku ≥ 75 lat na podstawie badań RCT oraz badań obserwacyjnych</u></b></p> <table><tr><th>Porównywane interwencje</th><th>HR [95% CI]* dla porównania</th><th>p^</th></tr><tr><td colspan="3"><b>Udar lub zatorowość obwodowa</b></td></tr><tr><td><b>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</b></td><td>0,89 [0,54; 1,47]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td><b>Rywaroksaban vs apiksaban</b></td><td>0,84 [0,51; 1,36]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td colspan="3"><b>Poważne krwawienia</b></td></tr><tr><td><b>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</b></td><td>1,47 [1,18; 1,85]</td><td>&lt;0,05</td></tr><tr><td><b>Rywaroksaban vs apiksaban</b></td><td>1,69 [1,39; 2,08]</td><td>&lt;0,05</td></tr></table> <p>*wartości przedstawione w referencji; ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności.</p> <p>Wyniki przeprowadzonej meta-analizy sieciowej opartej na randomizowanych badaniach klinicznych, jak i kohortowych badaniach obserwacyjnych, w których porównywano efekty stosowania apiksabanu z eteksylanem dabigatranu a także apiksabanu z rywaroksabanem, wykazały brak istotnych statystycznie (p&gt;0,05) różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia udaru/ zatorowości obwodowej. Jednocześnie wykazano istotną statystycznie (p&lt;0,05) różnicę na korzyść apiksabanu w odniesieniu do niższego ryzyka wystąpienia poważnych krwawień, w porównaniu do rywaroksabanu jak i eteksylanu dabigatranu.</p> | Porównywane interwencje | HR [95% CI]* dla porównania | p^ | <b>Udar lub zatorowość obwodowa</b> |  |  | <b>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</b> | 0,89 [0,54; 1,47] | >0,05 | <b>Rywaroksaban vs apiksaban</b> | 0,84 [0,51; 1,36] | >0,05 | <b>Poważne krwawienia</b> |  |  | <b>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</b> | 1,47 [1,18; 1,85] | <0,05 | <b>Rywaroksaban vs apiksaban</b> | 1,69 [1,39; 2,08] | <0,05 |
| Porównywane interwencje                                          | HR [95% CI]* dla porównania                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | p^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                             |    |                                     |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |                           |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |
| <b>Udar lub zatorowość obwodowa</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                             |    |                                     |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |                           |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |
| <b>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</b>                        | 0,89 [0,54; 1,47]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                             |    |                                     |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |                           |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |
| <b>Rywaroksaban vs apiksaban</b>                                 | 0,84 [0,51; 1,36]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                             |    |                                     |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |                           |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |
| <b>Poważne krwawienia</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                             |    |                                     |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |                           |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |
| <b>Eteksylan dabigatranu vs apiksaban</b>                        | 1,47 [1,18; 1,85]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                             |    |                                     |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |                           |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |
| <b>Rywaroksaban vs apiksaban</b>                                 | 1,69 [1,39; 2,08]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                             |    |                                     |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |                           |  |  |                                           |                   |       |                                  |                   |       |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                                     | Cel opracowania                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |                                 |                              |  |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|----|------------------------------|--|--|------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------|--------------------|--|--|------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------|-------------|---------------------------------|------------------------------|--|
|                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>- leki z grupy NOAC, warfaryna.</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <p>- skuteczność: udar/ zatorowość obwodowa (punkt złożony), udar niedokrwieny, zgon z jakichkolwiek przyczyn;</p> <p>- bezpieczeństwo: poważne krwawienia, udar krwotoczny, inne, klinicznie istotne krwawienia, krwawienie śródczaszkowe, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie zakończone zgonem, jakiegokolwiek incydenty krwawienia.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |                                 |                              |  |
| <p>Deng i wsp. 2020 [17]</p> <p>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p> | <p><u>Cel przeglądu:</u></p> <p>Meta-analiza sieciowa mająca na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistą witaminy (NOAC), stosowanych w prewencji udaru, w subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku (≥75 lat)</p> | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <p>- PubMed/Medline, Embase, Cochrane database do sierpnia 2019 roku;</p> <p>- zgodnie z wytycznymi Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.</p> <p>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO: <a href="https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=329557">https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=329557</a>.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <p>- badania RCT III fazy, w których leki z grupy NOAC porównywano z warfaryną;</p> <p>- badania, w których wyodrębniano wyniki dla pacjentów w wieku ≥75 lat i &lt; 75 lat;</p> <p>- badania, w których oceniano ryzyko udaru/ zatorowości</p> | <p>Do meta-analizy włączono 5 badań RCT:</p> <p>-RE-LY (eteksylan dabigatranu vs warfaryna) [155]</p> <p>-ARISTOTLE (apiksaban vs warfaryna) [153]</p> <p>-ROCKET AF (rywaroksaban vs warfaryna)</p> <p>-J-ROCKET-AF (rywaroksaban vs warfaryna)</p> <p>-ENGAGE AF-TII 48 (edoksaban vs warfaryna) [159]</p> <p><b>Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów w wieku ≥ 75 lat</b></p> <table><tr><th>Porównywane interwencje</th><th>Punkt końcowy; HR [95% CI]* dla porównania</th><th>p^</th></tr><tr><td colspan="3">Udar lub zatorowość obwodowa</td></tr><tr><td>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</td><td>0,81 [0,29; 2,30]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Rywaroksaban vs apiksaban</td><td>1,00 [0,38; 2,50]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td colspan="3">Poważne krwawienia</td></tr><tr><td>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu</td><td>0,64 [0,27; 1,50]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Rywaroksaban vs apiksaban</td><td>1,90 [0,89; 4,30]</td><td>&gt;0,05</td></tr></table> <p>*wartości przedstawione w referencji; ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności.</p> <table><tr><th>Interwencja</th><th>Ranking najlepszych interwencji</th></tr><tr><td colspan="2">Udar lub zatorowość obwodowa</td></tr></table> | Porównywane interwencje | Punkt końcowy; HR [95% CI]* dla porównania | p^ | Udar lub zatorowość obwodowa |  |  | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu | 0,81 [0,29; 2,30] | >0,05 | Rywaroksaban vs apiksaban | 1,00 [0,38; 2,50] | >0,05 | Poważne krwawienia |  |  | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu | 0,64 [0,27; 1,50] | >0,05 | Rywaroksaban vs apiksaban | 1,90 [0,89; 4,30] | >0,05 | Interwencja | Ranking najlepszych interwencji | Udar lub zatorowość obwodowa |  |
| Porównywane interwencje                                                        | Punkt końcowy; HR [95% CI]* dla porównania                                                                                                                                                                                                                                                      | p^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |                                 |                              |  |
| Udar lub zatorowość obwodowa                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |                                 |                              |  |
| Apiksaban vs eteksylan dabigatranu                                             | 0,81 [0,29; 2,30]                                                                                                                                                                                                                                                                               | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |                                 |                              |  |
| Rywaroksaban vs apiksaban                                                      | 1,00 [0,38; 2,50]                                                                                                                                                                                                                                                                               | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |                                 |                              |  |
| Poważne krwawienia                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |                                 |                              |  |
| Apiksaban vs eteksylan dabigatranu                                             | 0,64 [0,27; 1,50]                                                                                                                                                                                                                                                                               | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |                                 |                              |  |
| Rywaroksaban vs apiksaban                                                      | 1,90 [0,89; 4,30]                                                                                                                                                                                                                                                                               | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |                                 |                              |  |
| Interwencja                                                                    | Ranking najlepszych interwencji                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |                                 |                              |  |
| Udar lub zatorowość obwodowa                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |                                            |    |                              |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                    |                   |       |                           |                   |       |             |                                 |                              |  |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                                        | Cel opracowania                                                                                                                                                                                                           | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                         |                                            |                     |             |                              |           |                                                                       |                   |                  |                                                          |                              |           |                                                          |                   |       |                           |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|---------------------|-------------|------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------|--|--|
|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                           | <p>obwodowej i poważne krwawienia.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- przeglądy systematyczne, meta-analizy, abstrakty konferencyjne,</li><li>- badania, w których nie raportowano poszukiwanych punktów końcowych lub raportowano punkty końcowe w populacji innej niż pacjenci z migotaniem przedsionków;</li><li>- badania, w których nie wyodrębniono wyników dla grupy chorych w wieku ≥ 75 lat.</li></ul> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>leki z grupy NOAC.</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- skuteczność - udar/ zatorowość obwodowa;</li><li>- bezpieczeństwo - poważne krwawienia.</li></ul> | <table><tr><td><b>Apiksaban</b></td><td>0,4122325</td></tr><tr><td><b>Rywaroksaban</b></td><td>0,3195412</td></tr><tr><td><b>Eteksylan dabigatranu</b></td><td>0,1054013</td></tr><tr><td colspan="2"><b>Poważne krwawienia</b></td></tr><tr><td><b>Apiksaban</b></td><td>0,7113975</td></tr><tr><td><b>Eteksylan dabigatranu</b></td><td>0,0583400</td></tr><tr><td><b>Rywaroksaban</b></td><td>0,0079750</td></tr></table> <p>Wyniki przeprowadzonej meta-analizy sieciowej opartej na badaniach RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy apiksabanem i eteksylanem dabigatranu a także między rywaroksabanem i apiksabanem w odniesieniu do parametru oceny skuteczności - ryzyka wystąpienia udaru/ zatorowości obwodowej, jak również w odniesieniu do parametru oceny bezpieczeństwa - ryzyka wystąpienia poważnych krwawień, w subpopulacji pacjentów w wieku ≥75 lat. W rankingu prawdopodobieństwa bycia najlepszą terapią apiksaban uplasował się na pierwszym miejscu zarówno w odniesieniu do ryzyka udaru/zatorowości obwodowej jak i ryzyka poważnych krwawień.</p> | <b>Apiksaban</b>        | 0,4122325                                  | <b>Rywaroksaban</b> | 0,3195412   | <b>Eteksylan dabigatranu</b> | 0,1054013 | <b>Poważne krwawienia</b>                                             |                   | <b>Apiksaban</b> | 0,7113975                                                | <b>Eteksylan dabigatranu</b> | 0,0583400 | <b>Rywaroksaban</b>                                      | 0,0079750         |       |                           |  |  |
| <b>Apiksaban</b>                                                                  | 0,4122325                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |                     |             |                              |           |                                                                       |                   |                  |                                                          |                              |           |                                                          |                   |       |                           |  |  |
| <b>Rywaroksaban</b>                                                               | 0,3195412                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |                     |             |                              |           |                                                                       |                   |                  |                                                          |                              |           |                                                          |                   |       |                           |  |  |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b>                                                      | 0,1054013                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |                     |             |                              |           |                                                                       |                   |                  |                                                          |                              |           |                                                          |                   |       |                           |  |  |
| <b>Poważne krwawienia</b>                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |                     |             |                              |           |                                                                       |                   |                  |                                                          |                              |           |                                                          |                   |       |                           |  |  |
| <b>Apiksaban</b>                                                                  | 0,7113975                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |                     |             |                              |           |                                                                       |                   |                  |                                                          |                              |           |                                                          |                   |       |                           |  |  |
| <b>Eteksylan dabigatranu</b>                                                      | 0,0583400                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |                     |             |                              |           |                                                                       |                   |                  |                                                          |                              |           |                                                          |                   |       |                           |  |  |
| <b>Rywaroksaban</b>                                                               | 0,0079750                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |                     |             |                              |           |                                                                       |                   |                  |                                                          |                              |           |                                                          |                   |       |                           |  |  |
| <p><b>Zhao i wsp. 2025 [18]</b></p> <p><b>(ocena w skali AMSTAR 2: niska)</b></p> | <p><u>Cel przeglądu:</u></p> <p>Meta-analiza sieciowa mająca na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwkrzepliwych w subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku (≥75 lat) z migotaniem przedsionków</p> | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- PubMed/Medline, Embase, Web of Science do września 2024 roku;</li><li>- przeszukania ręczne referencji przeglądów I włączonych badań;</li><li>- zgodnie z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>.</li></ul> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- badania w populacji osób starszych (≥75 lat) z migotaniem przedsionków, w których oceniano leczenie przeciwkrzepliwie: dabigatran, rywaroksaban, apiksaban, edoksaban, warfarynę lub aspirynę;</li></ul>                                                                    | <p>Do meta-analizy włączono 14 badań RCT, uwzględniające 16 261 pacjentów, w tym 2 badania dla apiksabanu (dotyczące porównania z warfaryną lub aspiryną).</p> <p><b>Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów w wieku ≥ 75 lat</b></p> <table><tr><th>Porównywane interwencje</th><th>Punkt końcowy; OR [95% CI]* dla porównania</th><th>p^</th></tr><tr><td colspan="3"><b>Udar</b></td></tr><tr><td><b>Eteksylan dabigatranu 110 mg/2x dobę vs apiksaban 5 mg/2x dobę</b></td><td>0,39 [0,07; 2,19]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td><b>Rywaroksaban 15 mg/dobę vs apiksaban 5 mg/2x dobę</b></td><td>0,42 [0,05; 3,45]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td><b>Rywaroksaban 10 mg/dobę vs apiksaban 5 mg/2x dobę</b></td><td>0,62 [0,08; 5,07]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td colspan="3"><b>Poważne krwawienia</b></td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                              | Porównywane interwencje | Punkt końcowy; OR [95% CI]* dla porównania | p^                  | <b>Udar</b> |                              |           | <b>Eteksylan dabigatranu 110 mg/2x dobę vs apiksaban 5 mg/2x dobę</b> | 0,39 [0,07; 2,19] | >0,05            | <b>Rywaroksaban 15 mg/dobę vs apiksaban 5 mg/2x dobę</b> | 0,42 [0,05; 3,45]            | >0,05     | <b>Rywaroksaban 10 mg/dobę vs apiksaban 5 mg/2x dobę</b> | 0,62 [0,08; 5,07] | >0,05 | <b>Poważne krwawienia</b> |  |  |
| Porównywane interwencje                                                           | Punkt końcowy; OR [95% CI]* dla porównania                                                                                                                                                                                | p^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |                     |             |                              |           |                                                                       |                   |                  |                                                          |                              |           |                                                          |                   |       |                           |  |  |
| <b>Udar</b>                                                                       |                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |                     |             |                              |           |                                                                       |                   |                  |                                                          |                              |           |                                                          |                   |       |                           |  |  |
| <b>Eteksylan dabigatranu 110 mg/2x dobę vs apiksaban 5 mg/2x dobę</b>             | 0,39 [0,07; 2,19]                                                                                                                                                                                                         | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |                     |             |                              |           |                                                                       |                   |                  |                                                          |                              |           |                                                          |                   |       |                           |  |  |
| <b>Rywaroksaban 15 mg/dobę vs apiksaban 5 mg/2x dobę</b>                          | 0,42 [0,05; 3,45]                                                                                                                                                                                                         | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |                     |             |                              |           |                                                                       |                   |                  |                                                          |                              |           |                                                          |                   |       |                           |  |  |
| <b>Rywaroksaban 10 mg/dobę vs apiksaban 5 mg/2x dobę</b>                          | 0,62 [0,08; 5,07]                                                                                                                                                                                                         | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |                     |             |                              |           |                                                                       |                   |                  |                                                          |                              |           |                                                          |                   |       |                           |  |  |
| <b>Poważne krwawienia</b>                                                         |                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                            |                     |             |                              |           |                                                                       |                   |                  |                                                          |                              |           |                                                          |                   |       |                           |  |  |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Cel opracowania | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                         |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------|-------------|-----------------------------------------|--|------|--|--|--------------------------------------|-------|--|----------------------------|-------|--|----------------------------|-------|--|------------------------|-------|--|--------------------|--|--|------------------------|-------|--|--------------------------------------|-------|--|----------------------------|-------|--|----------------------------|-------|--|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 | <p>- tylko badania RCT;</p> <p>- badania oceniające wystąpienie predefiniowanych punktów końcowych;</p> <p>- brak ograniczeń co do języka publikacji.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <p>- duplikaty badań RCT, przeglądy systematyczne, meta-analizy, abstrakty konferencyjne;</p> <p>- badania z wynikami niemożliwymi do zmierzenia, w których nie można wyodrębnić wyników lub pełny tekst jest niedostępny, a próby skontaktowania się z autorami w celu uzyskania dalszych informacji kończą się niepowodzeniem.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>leki z grupy NOAC, warfaryna, aspiryna.</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <p>- udar, zatorowość systemowa, poważne krwawienie, krwawienie nieistotne, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zdarzenia/działania niepożądane.</p> | <b>Eteksylan dabigatranu 110 mg/2x dobę vs apiksaban 5 mg/2x dobę</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,39 [0,12; 1,32]                       | >0,05 |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Rywaroksaban 10 mg/dobę vs apiksaban 5 mg/2x dobę</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0,44 [0,05; 4,33]                       | >0,05 |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Apiksaban 5 mg/2x dobę vs rywaroksaban 15 mg/dobę</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0,44 [0,17; 1,18]                       | >0,05 |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | *wartości przedstawione w referencji; ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                         |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <table><tr><th>Interwencja</th><th colspan="2">Ranking najlepszych interwencji (SUCRA)</th></tr><tr><td colspan="3">Udar</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu 110 mg/2x dobę</td><td colspan="2">75,1%</td></tr><tr><td>Rywaroksaban 15 mg/1x dobę</td><td colspan="2">70,5%</td></tr><tr><td>Rywaroksaban 10 mg/1x dobę</td><td colspan="2">53,1%</td></tr><tr><td>Apiksaban 5 mg/2x dobę</td><td colspan="2">36,8%</td></tr><tr><td colspan="3">Poważne krwawienia</td></tr><tr><td>Apiksaban 5 mg/2x dobę</td><td colspan="2">57,3%</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu 110 mg/2x dobę</td><td colspan="2">89,3%</td></tr><tr><td>Rywaroksaban 10 mg/1x dobę</td><td colspan="2">14,3%</td></tr><tr><td>Rywaroksaban 15 mg/1x dobę</td><td colspan="2">77,1%</td></tr></table> |                                         |       | Interwencja | Ranking najlepszych interwencji (SUCRA) |  | Udar |  |  | Eteksylan dabigatranu 110 mg/2x dobę | 75,1% |  | Rywaroksaban 15 mg/1x dobę | 70,5% |  | Rywaroksaban 10 mg/1x dobę | 53,1% |  | Apiksaban 5 mg/2x dobę | 36,8% |  | Poważne krwawienia |  |  | Apiksaban 5 mg/2x dobę | 57,3% |  | Eteksylan dabigatranu 110 mg/2x dobę | 89,3% |  | Rywaroksaban 10 mg/1x dobę | 14,3% |  | Rywaroksaban 15 mg/1x dobę | 77,1% |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Interwencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ranking najlepszych interwencji (SUCRA) |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Udar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                         |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Eteksylan dabigatranu 110 mg/2x dobę                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 75,1%                                   |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Rywaroksaban 15 mg/1x dobę                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 70,5%                                   |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Rywaroksaban 10 mg/1x dobę                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 53,1%                                   |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
| Apiksaban 5 mg/2x dobę                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 36,8%           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                         |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
| Poważne krwawienia                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                         |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
| Apiksaban 5 mg/2x dobę                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 57,3%           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                         |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
| Eteksylan dabigatranu 110 mg/2x dobę                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 89,3%           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                         |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
| Rywaroksaban 10 mg/1x dobę                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 14,3%           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                         |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
| Rywaroksaban 15 mg/1x dobę                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 77,1%           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                         |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
| Wyniki przeprowadzonej meta-analizy sieciowej opartej na badaniach RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy apiksabanem i eteksylanem dabigatranu a także między rywaroksabanem i apiksabanem w odniesieniu do parametru oceny skuteczności - ryzyka wystąpienia udaru w subpopulacji pacjentów w wieku ≥75 lat. |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                         |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
| Do 3 najskuteczniejszych terapii w zakresie:                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                         |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
| - redukcji ryzyka udaru na podstawie rankingu SUCRA należały w populacji osób starszych: dabigatran i rywaroksaban (15 mg i 10 mg/dobę);                                                                                                                                                                                         |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                         |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
| - redukcji ryzyka poważnych krwawień na podstawie rankingu SUCRA należały: dabigatran, rywaroksaban 15 mg/1x dobę oraz apiksaban 5 mg/2x dobę.                                                                                                                                                                                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                         |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |
| Meta-analizy/ przeglądy systematyczne - subpopulacja pacjentów z współistniejącą niewydolnością serca                                                                                                                                                                                                                            |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                         |       |             |                                         |  |      |  |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |                        |       |  |                    |  |  |                        |       |  |                                      |       |  |                            |       |  |                            |       |  |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                                                                                                  | Cel opracowania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-----------|-------|---------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------|--------------------|--|--|---------------------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------|
| <div>Jin i wsp. 2020 [19]</div> <div>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</div>                                                       | <div>Cel przeglądu:</div> <div>Meta-analiza mająca na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistą witaminy (NOAC) z warfaryną, stosowanych w prewencji udaru, w subpopulacji pacjentów niewydolnością serca</div>                                                                                                                                                  | <div>Przeszukane bazy danych:</div> <div>- PubMed/Medline, Embase, Web of Science, Cochrane Library do kwietnia 2020 roku.</div> <div>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO:</div> <div>https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=201226.</div>                                                                                                       | <div>Do meta-analizy włączono 4 badania RCT (lub ich analizy):</div> <div>-RE-LY (eteksylan dabigatranu vs warfaryna) [155]</div> <div>-ARISTOTLE (apiksaban vs warfaryna) [153]</div> <div>-ROCKET AF (rywaroksaban vs warfaryna)</div> <div>-ENGAGE AF-TII 48 (edoksaban vs warfaryna) [159]</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
|                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <div>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</div> <div>- badania RCT III lub IV fazy,</div> <div>- badania, do których włączano pacjentów z migotaniem przedsionków i współistniejącą niewydolnością serca;</div> <div>- badania, w których porównywano leki z grupy NOAC z warfaryną, stosowane w celu prewencji udaru/ zatorowości obwodowej i w których oceniano poważne krwawienia.</div> | <div>Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów z współistniejącą niewydolnością serca</div> <table><tr><th>Porównywane interwencje</th><th>Punkt końcowy; OR [95% CrI]* dla porównania</th><th>p^</th></tr><tr><td colspan="3">Udar lub zatorowość obwodowa</td></tr><tr><td>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg</td><td>0,76 [0,47; 1,2]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg</td><td>1,00 [0,62; 1,70]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Apiksaban vs rywaroksaban</td><td>0,84 [0,57; 1,20]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td colspan="3">Poważne krwawienia</td></tr><tr><td>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg</td><td>0,85 [0,58; 1,20]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg</td><td>0,90 [0,62; 1,30]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Apiksaban vs rywaroksaban</td><td>0,70 [0,54; 0,92]</td><td>&lt;0,05</td></tr></table> | Porównywane interwencje      | Punkt końcowy; OR [95% CrI]* dla porównania | p^                                   | Udar lub zatorowość obwodowa |           |       | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg | 0,76 [0,47; 1,2] | >0,05                                | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg | 1,00 [0,62; 1,70]  | >0,05 | Apiksaban vs rywaroksaban | 0,84 [0,57; 1,20] | >0,05 | Poważne krwawienia |  |  | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg | 0,85 [0,58; 1,20] | >0,05 | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg | 0,90 [0,62; 1,30] | >0,05 | Apiksaban vs rywaroksaban | 0,70 [0,54; 0,92] | <0,05 |
|                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Porównywane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Punkt końcowy; OR [95% CrI]* dla porównania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | p^                           |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
|                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Udar lub zatorowość obwodowa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
|                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0,76 [0,47; 1,2]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | >0,05                        |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg                                                                                           | 1,00 [0,62; 1,70]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| Apiksaban vs rywaroksaban                                                                                                                   | 0,84 [0,57; 1,20]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| Poważne krwawienia                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg                                                                                           | 0,85 [0,58; 1,20]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg                                                                                           | 0,90 [0,62; 1,30]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| Apiksaban vs rywaroksaban                                                                                                                   | 0,70 [0,54; 0,92]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| <div>Kryteria wykluczenia badań:</div> <div>- nie podano.</div>                                                                             | <div>*wartości przedstawione w referencji; ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności.</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| <div>Oceniane interwencje:</div> <div>leki z grupy NOAC.</div>                                                                              | <table><tr><th>Interwencja</th><th>SUCRA</th></tr><tr><td colspan="2">Udar lub zatorowość obwodowa</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg</td><td>0,8154</td></tr><tr><td>Apiksaban</td><td>0,807</td></tr><tr><td>Rywaroksaban</td><td>0,5218</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg</td><td>0,3027</td></tr><tr><td colspan="2">Poważne krwawienia</td></tr><tr><td>Apiksaban</td><td>0,705</td></tr></table> | Interwencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | SUCRA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Udar lub zatorowość obwodowa |                                             | Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg | 0,8154                       | Apiksaban | 0,807 | Rywaroksaban                                      | 0,5218           | Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg | 0,3027                                            | Poważne krwawienia |       | Apiksaban                 | 0,705             |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| Interwencja                                                                                                                                 | SUCRA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| Udar lub zatorowość obwodowa                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg                                                                                                        | 0,8154                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| Apiksaban                                                                                                                                   | 0,807                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| Rywaroksaban                                                                                                                                | 0,5218                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg                                                                                                        | 0,3027                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| Poważne krwawienia                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| Apiksaban                                                                                                                                   | 0,705                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |
| <div>Oceniane punkty końcowe:</div> <div>- skuteczność - udar/ zatorowość obwodowa;</div> <div>- bezpieczeństwo - poważne krwawienia.</div> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |                                             |                                      |                              |           |       |                                                   |                  |                                      |                                                   |                    |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                                                | Cel opracowania                                                                                                                                                                                                                                                                       | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                      |                                            |                                      |                              |           |        |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-----------|--------|---------------------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------|-------------------|-------|--------------------|--|--|---------------------------------------------------|-------------------|-------|
|                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <table><tr><td>Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg</td><td>0,5533</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg</td><td>0,435</td></tr><tr><td>Warfaryna</td><td>0,1163</td></tr></table> <p>SUCRA (ang. <i>surface under the cumulative ranking</i>; powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu).</p> <p>Wyniki przeprowadzonej meta-analizy sieciowej opartej na badaniach RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy apiksabanem a komparatorami (eteksylan dabigatranu - w dawce 110/ 150 mg i rywaroksabanem) w odniesieniu do parametru oceny skuteczności - ryzyka wystąpienia udaru/ zatorowości obwodowej. Ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia było istotnie statystycznie niższe podczas stosowania apiksabanu w porównaniu do rywaroksabanu, nie wykazano natomiast znamienności statystycznej pomiędzy apiksabanem a eteksylanem dabigatranu w obu dawkach w zakresie poważnego krwawienia. W rankingu terapii, istniało wysokie prawdopodobieństwo, że najskuteczniejszym lekiem zapobiegającym zatorowości obwodowej lub udarowi jest eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg, a następnie w kolejności: apiksaban, rywaroksaban i eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg. Istniało wysokie prawdopodobieństwo, że najbezpieczniejszym lekiem w zakresie zapobiegania poważnym krwawieniom był apiksaban.</p> | Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg | 0,5533                                     | Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg | 0,435                        | Warfaryna | 0,1163 |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg                                                      | 0,5533                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                            |                                      |                              |           |        |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg                                                      | 0,435                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                            |                                      |                              |           |        |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |
| Warfaryna                                                                                 | 0,1163                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                            |                                      |                              |           |        |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |
| Meta-analizy/ przeglądy systematyczne - subpopulacja pacjentów z współistniejącą cukrzycą |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                            |                                      |                              |           |        |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |
| Jin i wsp. 2021 [20]<br><br>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)                    | <p><u>Cel przeglądu:</u><br/>Meta-analiza sieciowa mająca na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistą witaminy (NOAC) z warfaryną, stosowanych w prewencji udaru, w subpopulacji pacjentów cukrzycą</p> | <p><u>Przeszukane bazy danych:</u><br/>- PubMed/Medline, Embase, Web of Science, Cochrane Library do maja 2020 roku.</p> <p>Protokół badania został zarejestrowany w bazie PROSPERO:<br/><a href="https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=201226">https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=201226</a>.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u><br/>- badania RCT III lub IV fazy;<br/>- badania, do których włączano pacjentów z migotaniem przedsionków i współistniejącą cukrzycą;<br/>- badania, w których porównywano leki z grupy NOAC z warfaryną, stosowane w celu prewencji udaru/ zatorowości</p> | <p>Do meta-analizy włączono 4 badania RCT:<br/>-RE-LY (eteksylan dabigatranu vs warfaryna) [155]<br/>-ARISTOTLE (apiksaban vs warfaryna) [153]<br/>-ROCKET AF (rywaroksaban vs warfaryna)<br/>-ENGAGE AF-TII 48 (edoksaban vs warfaryna) [159]</p> <p><b><u>Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów z współistniejącą cukrzycą</u></b></p> <table><tr><th>Porównywane interwencje</th><th>Punkt końcowy; RR [95% CI]* dla porównania</th><th>p^</th></tr><tr><td colspan="3">Udar lub zatorowość obwodowa</td></tr><tr><td>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg</td><td>0,99 [0,60; 1,60]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg</td><td>1,20 [0,72; 2,00]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Apiksaban vs rywaroksaban</td><td>0,92 [0,60; 1,40]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td colspan="3">Poważne krwawienia</td></tr><tr><td>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg</td><td>1,00 [0,73; 1,50]</td><td>&gt;0,05</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Porównywane interwencje              | Punkt końcowy; RR [95% CI]* dla porównania | p^                                   | Udar lub zatorowość obwodowa |           |        | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg | 0,99 [0,60; 1,60] | >0,05 | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg | 1,20 [0,72; 2,00] | >0,05 | Apiksaban vs rywaroksaban | 0,92 [0,60; 1,40] | >0,05 | Poważne krwawienia |  |  | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg | 1,00 [0,73; 1,50] | >0,05 |
| Porównywane interwencje                                                                   | Punkt końcowy; RR [95% CI]* dla porównania                                                                                                                                                                                                                                            | p^                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                            |                                      |                              |           |        |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |
| Udar lub zatorowość obwodowa                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                            |                                      |                              |           |        |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |
| Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg                                         | 0,99 [0,60; 1,60]                                                                                                                                                                                                                                                                     | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                            |                                      |                              |           |        |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |
| Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg                                         | 1,20 [0,72; 2,00]                                                                                                                                                                                                                                                                     | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                            |                                      |                              |           |        |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |
| Apiksaban vs rywaroksaban                                                                 | 0,92 [0,60; 1,40]                                                                                                                                                                                                                                                                     | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                            |                                      |                              |           |        |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |
| Poważne krwawienia                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                            |                                      |                              |           |        |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |
| Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg                                         | 1,00 [0,73; 1,50]                                                                                                                                                                                                                                                                     | >0,05                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                      |                                            |                                      |                              |           |        |                                                   |                   |       |                                                   |                   |       |                           |                   |       |                    |  |  |                                                   |                   |       |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Cel opracowania | Metody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                    |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|--------|-----------|--------|--------------------------------------|--------|--------------|--------|--------------------|--|--------------------------------------|--------|--------------|--------|-----------|--------|--------------------------------------|--------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 | obwodowej i w których oceniano poważne krwawienia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <table><tr><td>Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg</td><td>0,85 [0,60; 1,20]</td><td>&gt;0,05</td></tr><tr><td>Apiksaban vs rywaroksaban</td><td>1,00 [0,73; 1,40]</td><td>&gt;0,05</td></tr></table> | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg | 0,85 [0,60; 1,20] | >0,05                        | Apiksaban vs rywaroksaban | 1,00 [0,73; 1,40]                    | >0,05  |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 | Apiksaban vs eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0,85 [0,60; 1,20]                                                                                                                                                                                                   | >0,05                                             |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 | Apiksaban vs rywaroksaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1,00 [0,73; 1,40]                                                                                                                                                                                                   | >0,05                                             |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 | Kryteria wykluczenia badań:<br>- nie podano.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | *wartości przedstawione w referencji; ^wartości oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności.                                                                                                  |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 | Oceniane interwencje:<br>- leki z grupy NOAC.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 | Oceniane punkty końcowe:<br>- skuteczność - udar/ zatorowość obwodowa;<br>- bezpieczeństwo - poważne krwawienia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 | <table><tr><th>Interwencja</th><th>SUCRA</th></tr><tr><td colspan="2">Udar lub zatorowość obwodowa</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg</td><td>0,8774</td></tr><tr><td>Apiksaban</td><td>0,6305</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg</td><td>0,5898</td></tr><tr><td>Rywaroksaban</td><td>0,5076</td></tr><tr><td colspan="2">Poważne krwawienia</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg</td><td>0,5902</td></tr><tr><td>Rywaroksaban</td><td>0,5173</td></tr><tr><td>Apiksaban</td><td>0,4685</td></tr><tr><td>Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg</td><td>0,1057</td></tr></table> |                                                                                                                                                                                                                     | Interwencja                                       | SUCRA             | Udar lub zatorowość obwodowa |                           | Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg | 0,8774 | Apiksaban | 0,6305 | Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg | 0,5898 | Rywaroksaban | 0,5076 | Poważne krwawienia |  | Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg | 0,5902 | Rywaroksaban | 0,5173 | Apiksaban | 0,4685 | Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg | 0,1057 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 | Interwencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SUCRA                                                                                                                                                                                                               |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 | Udar lub zatorowość obwodowa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 | Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,8774                                                                                                                                                                                                              |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
| Apiksaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,6305          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,5898          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
| Rywaroksaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0,5076          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
| Poważne krwawienia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,5902          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
| Rywaroksaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0,5173          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
| Apiksaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,4685          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
| Eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,1057          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
| SUCRA (ang. <i>surface under the cumulative ranking</i> ; powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
| Wyniki przeprowadzonej meta-analizy sieciowej opartej na badaniach RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy apiksabanem a komparatorami (eteksylan dabigatranu - w dawce 110/ 150 mg i rywaroksaban) w odniesieniu do parametru oceny skuteczności - ryzyka wystąpienia udaru/ zatorowości obwodowej, jak również w odniesieniu do parametru oceny bezpieczeństwa - ryzyka wystąpienia poważnych krwawień, w subpopulacji pacjentów z współistniejącą cukrzycą. W rankingu terapii, istniało wysokie prawdopodobieństwo, że najskuteczniejszym lekiem zapobiegającym zatorowości obwodowej lub udarowi jest eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg, a następnie w kolejności: apiksaban, eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg i rywaroksaban. Istniało wysokie prawdopodobieństwo, że najbezpieczniejszym lekiem w zakresie zapobiegania poważnym krwawieniom był eteksylan dabigatranu w dawce 110 mg, tuż po nim uplasował się rywaroksaban i apiksaban. |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                     |                                                   |                   |                              |                           |                                      |        |           |        |                                      |        |              |        |                    |  |                                      |        |              |        |           |        |                                      |        |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



### 13.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 145. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Yoshimura i wsp. 2017 [1].

| Kategoria                                                                                                                                  | Decyzja                                       | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>                                                                   | Niskie ryzyko błędu systematycznego           | Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja na podstawie tabeli liczb losowych, ze stratyfikacją ze względu na typ AF                                                                                                                               |
| <b>Zastosowany sposób randomizacji; utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>                                          | Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego | Komentarz: brak informacji o ukryciu kodu alokacji                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>                     | Niejasne ryzyko błędu systematycznego         | Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, brak opisu metody                                                                                                                                                                                        |
| <b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b> | Niskie ryzyko błędu systematycznego           | Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; radiologowie nie znali przydziału do poszczególnych terapii.                                                                                                                                             |
| <b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>                                                                                  | Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego | Opisano przypadki pacjentów, którzy zostali wykluczeni z analizy; niemniej jednak istniały rozbieżności pomiędzy liczbą pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej apiksabanem w tekście i na wykresie przedstawiającym przepływ pacjentów w badaniu |
| <b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>                                             | Niskie ryzyko błędu systematycznego           | Zaraportowano wyniki dla wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych                                                                                                                                                                       |
| <b>Inne</b>                                                                                                                                | Niskie ryzyko błędu systematycznego           | Nie zidentyfikowano                                                                                                                                                                                                                                    |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



### 13.10. OCENA METODOLOGII PRZEGŁĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 146. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\*.

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                            | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Możliwe odpowiedzi          | Zhang i wsp. 2021 [2] | Antza i wsp. [3] | Hill i wsp. 2020 [4] | Mai i wsp. 2025 [5] |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------|----------------------|---------------------|
| <b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>                                                                                                                                          | <p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | TAK<br>NIE                  | TAK                   | TAK              | TAK                  | TAK                 |
| <b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b> | <p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>                                                              | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | TAK                   | TAK              | Częściowo TAK        | Częściowo TAK       |
| <b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>                                                                                                                                                             | <p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TAK<br>NIE                  | TAK                   | TAK              | TAK                  | TAK                 |
| <b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>                                                                                                                                      | <p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul> | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | Częściowo TAK         | TAK              | Częściowo TAK        | Częściowo TAK       |

| Pytanie                                                                                                                                                                                   | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Możliwe odpowiedzi                                                  | Zhang i wsp. 2021 [2] | Antza i wsp. [3] | Hill i wsp. 2020 [4] | Mai i wsp. 2025 [5] |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|----------------------|---------------------|
| <b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>                                                                                                     | <u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u><br>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;<br>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka                                                                                                                                                                                                                            | TAK<br>NIE                                                          | TAK                   | TAK              | TAK                  | TAK                 |
| <b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>                                                                                                  | <u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u><br>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;<br>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków                                                                                                                                                                                                                                                        | TAK<br>NIE                                                          | TAK                   | TAK              | TAK                  | TAK                 |
| <b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b>                                                                                    | <u>Częściowo TAK, jeśli:</u><br>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.<br><br><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u><br>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                           | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE                                         | NIE                   | TAK              | NIE                  | NIE                 |
| <b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>                                                                                         | <u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u><br>- opisano populację;<br>- opisano interwencje;<br>- opisano komparatory;<br>- opisano punkty końcowe;<br>- opisano projekt badania.<br><br><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u><br>- szczegółowo opisano populację;<br>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);<br>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);<br>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i> );<br>- określono ramy czasowe okresu obserwacji. | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE                                         | TAK                   | TAK              | TAK                  | TAK                 |
| <b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</b> | <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u><br>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i> ) ORAZ<br>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).<br><br><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u><br>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ                                                                                                                                                            | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE<br>Uwzględniono jedynie badania nie-RCT | TAK                   | TAK              | TAK                  | TAK                 |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie                                                                                                                                                           | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Możliwe odpowiedzi                                              | Zhang i wsp. 2021 [2] | Antza i wsp. [3]                    | Hill i wsp. 2020 [4]                          | Mai i wsp. 2025 [5]                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                                                                                                                   | - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                 |                       |                                     |                                               |                                     |
|                                                                                                                                                                   | <p><b>Dla badań nie-RCT:</b><br/> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u><br/>           - czynników zakłócających ORAZ<br/>           - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u><br/>           - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ<br/>           - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</p>                                                                                                                                                                                       | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE<br>Uwzględniono jedynie badania RCT | TAK                   | Uwzględniono jedynie badania RCT    | TAK                                           | Uwzględniono jedynie badania RCT    |
| <b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b>                                            | <p><u>TAK, jeśli:</u><br/>           - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | TAK<br>NIE                                                      | NIE                   | NIE                                 | NIE                                           | NIE                                 |
| <b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b>                                         | <p><b>Dla badań RCT:</b><br/> <u>Tak, jeśli:</u><br/>           - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie<br/>           - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;<br/>           - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | TAK<br>NIE<br>Nie<br>przeprowadzon o meta-analizy               | TAK                   | TAK                                 | TAK                                           | TAK                                 |
|                                                                                                                                                                   | <p><b>Dla badań nie-RCT:</b><br/> <u>Tak, jeśli:</u><br/>           - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie<br/>           - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;<br/>           - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;<br/>           - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p> | TAK<br>NIE<br>Nie<br>przeprowadzon o meta-analizy               | TAK                   | Nie<br>przeprowadzon o meta-analizy | TAK                                           | Nie<br>przeprowadzon o meta-analizy |
| <b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b> | <p><u>Tak, jeśli:</u><br/>           - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB;<br/>           - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | TAK<br>NIE<br>Nie<br>przeprowadzon o meta-analizy               | TAK                   | NIE                                 | Opisano wyniki już opublikowanych meta-analiz | TAK                                 |
| <b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku</b>                                                                                          | <p><u>Tak, jeśli:</u><br/>           - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego;</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | TAK<br>NIE                                                      | TAK                   | NIE                                 | Opisano wyniki już                            | TAK                                 |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                  | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Możliwe odpowiedzi                                             | Zhang i wsp. 2021 [2]   | Antza i wsp. [3]        | Hill i wsp. 2020 [4]                          | Mai i wsp. 2025 [5] |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------|---------------------|
| <b>interpretacji/omówienia wyników przeglądu?</b><br>[Kluczowa domena]                                                                                                                                                                                   | - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                |                         |                         | opublikowanych meta-analiz                    |                     |
| <b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</b>                                                                                                                                 | <u>Tak, jeśli:</u><br>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników;<br>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | TAK<br>NIE                                                     | TAK                     | NIE                     | TAK                                           | TAK                 |
| <b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b><br>[Kluczowa domena] | <u>Tak, jeśli:</u><br>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy                  | TAK                     | NIE                     | Opisano wyniki już opublikowanych meta-analiz | TAK                 |
| <b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>                                                                                  | <u>Tak, jeśli:</u><br>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów;<br>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | TAK<br>NIE                                                     | TAK                     | TAK                     | TAK                                           | TAK                 |
| <b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>                                                                                                                                                                   | <b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań<br><br><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań<br><br><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań<br><br><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań<br><br>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu ; w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej: | WYSOKA<br><br>UMIARKOWANA<br><br>NISKA<br><br>KRYTYCZNIE NISKA | <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> | <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> | <b>NISKA</b>                                  | <b>NISKA</b>        |

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



**Tabela 147. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\*.**

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                            | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Możliwe odpowiedzi          | Chan i wsp. 2024 [6] | Bortman i wsp. 2022 [7] | Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [8] | Mamas i wsp. 2022 [9] |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| <b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>                                                                                                                                          | <p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | TAK<br>NIE                  | TAK                  | TAK                     | TAK                                   | TAK                   |
| <b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b> | <p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul> | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | Częściowo TAK        | Częściowo TAK           | Częściowo TAK                         | TAK                   |
| <b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>                                                                                                                                                             | <p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | TAK<br>NIE                  | TAK                  | TAK                     | TAK                                   | TAK                   |
| <b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>                                                                                                                                      | <p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | Częściowo TAK        | Częściowo TAK           | Częściowo TAK                         | Częściowo TAK         |

| Pytanie                                                                                                | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Możliwe odpowiedzi          | Chan i wsp. 2024 [6] | Bortman i wsp. 2022 [7] | Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [8] | Mamas i wsp. 2022 [9] |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
|                                                                                                        | <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u><br>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;<br>- przeszukano rejestry badań klinicznych;<br>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;<br>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;<br>- przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.    |                             |                      |                         |                                       |                       |
| <b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>                  | <u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u><br>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;<br>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka | TAK<br>NIE                  | TAK                  | TAK                     | TAK                                   | TAK                   |
| <b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>               | <u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u><br>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;<br>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków                             | TAK<br>NIE                  | TAK                  | BRAK DANYCH             | TAK                                   | TAK                   |
| <b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b> | <u>Częściowo TAK, jeśli:</u><br>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.<br><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u><br>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.                                                    | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | NIE                  | Częściowo TAK           | NIE                                   | NIE                   |
| <b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>      | <u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u><br>- opisano populację;<br>- opisano interwencję;<br>- opisano komparatory;<br>- opisano punkty końcowe;<br>- opisano projekt badania.<br><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u><br>- szczegółowo opisano populację;                                                                                                       | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | TAK                  | Częściowo TAK           | TAK                                   | TAK                   |

| Pytanie                                                                                                                                                                                             | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Możliwe odpowiedzi                                                                     | Chan i wsp. 2024 [6]                        | Bortman i wsp. 2022 [7]                     | Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [8]       | Mamas i wsp. 2022 [9]                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>);</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                        |                                             |                                             |                                             |                                             |
| <b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b><br><b>[Kluczowa domena]</b> | <p><b><u>Dla badań RCT:</u></b></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul> | <p>TAK</p> <p>Częściowo TAK</p> <p>NIE</p> <p>Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p> | <p>Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p> | <p>Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p> | <p>Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p> | <p>Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p> |
|                                                                                                                                                                                                     | <p><b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>                                                                                                                       | <p>TAK</p> <p>Częściowo TAK</p> <p>NIE</p> <p>Uwzględniono jedynie badania RCT</p>     | <p>TAK</p>                                  | <p>Częściowo TAK</p>                        | <p>TAK</p>                                  | <p>TAK</p>                                  |
| <b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b>                                                                              | <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu.</li> </ul> <p><i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>TAK</p> <p>NIE</p>                                                                  | <p>NIE</p>                                  | <p>NIE</p>                                  | <p>NIE</p>                                  | <p>NIE</p>                                  |
|                                                                                                                                                                                                     | <p><b><u>Dla badań RCT:</u></b></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>TAK</p> <p>NIE</p>                                                                  | <p>-</p>                                    | <p>-</p>                                    | <p>-</p>                                    | <p>-</p>                                    |

| Pytanie                                                                                                                                                           | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Możliwe odpowiedzi                                           | Chan i wsp. 2024 [6] | Bortman i wsp. 2022 [7]                                                                       | Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [8] | Mamas i wsp. 2022 [9] |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| <b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników?</b><br><b>[Kluczowa domena]</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono synteze danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;</li> <li>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Nie przeprowadzono meta-analizy                              |                      |                                                                                               |                                       |                       |
|                                                                                                                                                                   | <p><b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono synteze danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;</li> <li>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;</li> <li>- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</li> </ul> | <p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p> | TAK                  | NIE DOTYCZY (nie przeprowadzono meta-analizy tylko opisano wyniki opublikowanych meta-analiz) | TAK                                   | TAK                   |
| <b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b> | <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB;</li> <li>- LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p> | TAK                  | NIE DOTYCZY                                                                                   | TAK                                   | TAK                   |
| <b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu?</b><br><b>[Kluczowa domena]</b>                   | <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego;</li> <li>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>TAK</p> <p>NIE</p>                                        | TAK                  | TAK                                                                                           | TAK                                   | TAK                   |
| <b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?</b>                                         | <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników;</li> <li>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>TAK</p> <p>NIE</p>                                        | TAK                  | TAK                                                                                           | TAK                                   | TAK                   |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie                                                                                                                                                                                                                             | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Możliwe odpowiedzi                                           | Chan i wsp. 2024 [6] | Bortman i wsp. 2022 [7] | Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [8] | Mamas i wsp. 2022 [9]   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                     | heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                              |                      |                         |                                       |                         |
| <b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]</b> | <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>TAK<br/>NIE<br/>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>       | TAK                  | NIE DOTYCZY             | TAK                                   | NIE                     |
| <b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>                                                             | <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów;</li> <li>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>TAK<br/>NIE</p>                                           | TAK                  | TAK                     | TAK                                   | TAK                     |
| <b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>                                                                                                                                              | <p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej dziedzinie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w dziedzinie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>** liczne negatywne odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu; w</b></p> | <p>WYSOKA<br/>UMIARKOWANA<br/>NISKA<br/>KRYTYCZNIE NISKA</p> | <b>NISKA</b>         | <b>NISKA</b>            | <b>NISKA</b>                          | <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie | Składowe pytania                                                         | Możliwe odpowiedzi | Chan i wsp. 2024 [6] | Bortman i wsp. 2022 [7] | Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [8] | Mamas i wsp. 2022 [9] |
|---------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
|         | takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej: |                    |                      |                         |                                       |                       |

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

**Tabela 148. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\*.**

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                   | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Możliwe odpowiedzi          | Buckley i wsp. 2022 [10] | Liu i wsp. 2021 [11] | Zhu i wsp. 2021 [12] | Menichelli i wsp. 2021 [13] |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| <b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>                                                                                                                                                 | <p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | TAK<br>NIE                  | TAK                      | TAK                  | TAK                  | TAK                         |
| <b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? <u>[Kluczowa domena]</u></b> | <p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> </ul> <p>- ocenę ryzyka wystąpienia błędów systematycznych.</p> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul> | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | TAK                      | TAK                  | TAK                  | TAK                         |
| <b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>                                                                                                                                                                    | <p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | TAK<br>NIE                  | TAK                      | TAK                  | TAK                  | TAK                         |
| <b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury?</b>                                                                                                                                                               | <u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | TAK<br>Częściowo TAK        | Częściowo TAK            | Częściowo TAK        | TAK                  | Częściowo TAK               |

| Pytanie                                                                                                | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Możliwe odpowiedzi          | Buckley i wsp. 2022 [10] | Liu i wsp. 2021 [11] | Zhu i wsp. 2021 [12] | Menichelli i wsp. 2021 [13] |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| <b>[Kluczowa domena]</b>                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul> | NIE                         |                          |                      |                      |                             |
| <b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>                  | <p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | TAK<br>NIE                  | TAK                      | TAK                  | TAK                  | TAK                         |
| <b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>               | <p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | TAK<br>NIE                  | TAK                      | BRAK DANYCH          | TAK                  | BRAK DANYCH                 |
| <b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b> | <p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | NIE                      | NIE                  | TAK                  | TAK                         |
| <b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>      | <p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację;</li> <li>- opisano interwencje;</li> <li>- opisano komparatory;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | TAK                      | TAK                  | TAK                  | TAK                         |

| Pytanie                                                                                                                                                                                                        | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Możliwe odpowiedzi                                                                     | Buckley i wsp. 2022 [10] | Liu i wsp. 2021 [11]                 | Zhu i wsp. 2021 [12]                 | Menichelli i wsp. 2021 [13]          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano punkty końcowe;</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację;</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>);</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>                                                                                                        |                                                                                        |                          |                                      |                                      |                                      |
| <p><b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>[Kluczowa domena]</b></p> | <p><b><u>Dla badań RCT:</u></b></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul> | <p>TAK</p> <p>Częściowo TAK</p> <p>NIE</p> <p>Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p> | TAK                      | Uwzględniono jedynie badania nie-RCT | Uwzględniono jedynie badania nie-RCT | Uwzględniono jedynie badania nie-RCT |
|                                                                                                                                                                                                                | <p><b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>                                                                                                                       | <p>TAK</p> <p>Częściowo TAK</p> <p>NIE</p> <p>Uwzględniono jedynie badania RCT</p>     | TAK                      | TAK                                  | TAK                                  | TAK                                  |
| <p><b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p>                                                                                  | <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu.</li> </ul> <p><i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>TAK</p> <p>NIE</p>                                                                  | NIE                      | NIE                                  | NIE                                  | NIE                                  |

| Pytanie                                                                                                                                                           | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Możliwe odpowiedzi                            | Buckley i wsp. 2022 [10] | Liu i wsp. 2021 [11] | Zhu i wsp. 2021 [12] | Menichelli i wsp. 2021 [13] |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                                                                   | <i>włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                               |                          |                      |                      |                             |
| <b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników?<br/>[Kluczowa domena]</b>                                     | <b><u>Dla badań RCT:</u></b><br><u>Tak, jeśli:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono synteze danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;</li> <li>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy | TAK                      | -                    | -                    | -                           |
|                                                                                                                                                                   | <b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b><br><u>Tak, jeśli:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono synteze danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;</li> <li>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;</li> <li>- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</li> </ul> | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy | TAK                      | TAK                  | TAK                  | TAK                         |
| <b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b> | <u>Tak, jeśli:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB;</li> <li>- LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy | TAK                      | NIE                  | TAK                  | TAK                         |
| <b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu?<br/>[Kluczowa domena]</b>                         | <u>Tak, jeśli:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego;</li> <li>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | TAK<br>NIE                                    | TAK                      | NIE                  | TAK                  | NIE                         |
| <b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?</b>                                         | <u>Tak, jeśli:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników;</li> <li>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | TAK<br>NIE                                    | TAK                      | TAK                  | TAK                  | TAK                         |

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                               | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Możliwe odpowiedzi                                 | Buckley i wsp. 2022 [10] | Liu i wsp. 2021 [11]    | Zhu i wsp. 2021 [12] | Menichelli i wsp. 2021 [13] |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                       | heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                    |                          |                         |                      |                             |
| <b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]</b> | <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy      | NIE                      | NIE                     | TAK                  | TAK                         |
| <b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>                                                                               | <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów;</li> <li>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | TAK<br>NIE                                         | TAK                      | TAK                     | TAK                  | TAK                         |
| <b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>                                                                                                                                                                | <p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>**</b> liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu; w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p> | WYSOKA<br>UMIARKOWANA<br>NISKA<br>KRYTYCZNIE NISKA | <b>NISKA</b>             | <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> | <b>WYSOKA</b>        | <b>NISKA</b>                |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

**Tabela 149. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\*.**

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                            | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Możliwe odpowiedzi          | Lin i wsp. 2023 [14] | Wang i wsp. 2023 [15] | Silverio i wsp. 2021 [16] | Deng i wsp. 2020 [17] |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
| <b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>                                                                                                                                          | <u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | TAK<br>NIE                  | TAK                  | TAK                   | TAK                       | TAK                   |
| <b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b> | <u>Częściowo TAK, jeśli:</u><br>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> </ul> - ocenę ryzyka wystąpienia błędów systematycznych.<br><u>TAK, jeśli:</u><br>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> </ul> - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | TAK                  | TAK                   | TAK                       | NIE                   |
| <b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>                                                                                                                                                             | <u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | TAK<br>NIE                  | TAK                  | TAK                   | TAK                       | TAK                   |
| <b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>                                                                                                                                      | <u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | Częściowo TAK        | Częściowo TAK         | Częściowo TAK             | Częściowo TAK         |

| Pytanie                                                                                                | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Możliwe odpowiedzi          | Lin i wsp. 2023 [14] | Wang i wsp. 2023 [15] | Silverio i wsp. 2021 [16] | Deng i wsp. 2020 [17] |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
|                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul> |                             |                      |                       |                           |                       |
| <b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>                  | <p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                 | TAK<br>NIE                  | TAK                  | TAK                   | TAK                       | TAK                   |
| <b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>               | <p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                             | TAK<br>NIE                  | TAK                  | TAK                   | TAK                       | TAK                   |
| <b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b> | <p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | NIE                  | NIE                   | NIE                       | NIE                   |
| <b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>      | <p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację;</li> <li>- opisano interwencje;</li> <li>- opisano komparatory;</li> <li>- opisano punkty końcowe;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | TAK                  | TAK                   | TAK                       | TAK                   |

| Pytanie                                                                                                                                                                                                     | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Możliwe odpowiedzi                                                                     | Lin i wsp. 2023 [14]             | Wang i wsp. 2023 [15] | Silverio i wsp. 2021 [16] | Deng i wsp. 2020 [17]            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                             | <p>- opisano projekt badania.</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację;</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>);</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>                                                                                                                                                                                      |                                                                                        |                                  |                       |                           |                                  |
| <p><b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b><br/><b>[Kluczowa domena]</b></p> | <p><b><u>Dla badań RCT:</u></b></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul> | <p>TAK</p> <p>Częściowo TAK</p> <p>NIE</p> <p>Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p> | TAK                              | TAK                   | TAK                       | TAK                              |
|                                                                                                                                                                                                             | <p><b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>                                                                                                                        | <p>TAK</p> <p>Częściowo TAK</p> <p>NIE</p> <p>Uwzględniono jedynie badania RCT</p>     | Uwzględniono jedynie badania RCT | TAK                   | Częściowo TAK             | Uwzględniono jedynie badania RCT |
| <p><b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródeł finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p>                                                                               | <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu.</li> </ul> <p><i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>TAK</p> <p>NIE</p>                                                                  | NIE                              | NIE                   | NIE                       | NIE                              |

| Pytanie                                                                                                                                                           | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Możliwe odpowiedzi                            | Lin i wsp. 2023 [14]            | Wang i wsp. 2023 [15] | Silverio i wsp. 2021 [16] | Deng i wsp. 2020 [17]           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                   | <i>włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                               |                                 |                       |                           |                                 |
| <b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników?</b><br><b>[Kluczowa domena]</b>                               | <b><u>Dla badań RCT:</u></b><br><u>Tak, jeśli:</u><br>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie<br>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;<br>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy | TAK                             | TAK                   | TAK                       | TAK                             |
|                                                                                                                                                                   | <b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b><br><u>Tak, jeśli:</u><br>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie<br>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;<br>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;<br>- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań. | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy | Nie przeprowadzono meta-analizy | TAK                   | TAK                       | Nie przeprowadzono meta-analizy |
| <b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b> | <u>Tak, jeśli:</u><br>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB;<br>- LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o różnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy | NIE                             | TAK                   | TAK                       | NIE                             |
| <b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu?</b><br><b>[Kluczowa domena]</b>                   | <u>Tak, jeśli:</u><br>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego;<br>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TAK<br>NIE                                    | NIE                             | TAK                   | TAK                       | NIE                             |
| <b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?</b>                                         | <u>Tak, jeśli:</u><br>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników;<br>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | TAK<br>NIE                                    | TAK                             | TAK                   | TAK                       | TAK                             |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                               | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Możliwe odpowiedzi                                           | Lin i wsp. 2023 [14]    | Wang i wsp. 2023 [15] | Silverio i wsp. 2021 [16] | Deng i wsp. 2020 [17]   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                       | heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                              |                         |                       |                           |                         |
| <b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]</b> | <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>TAK<br/>NIE<br/>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>       | NIE                     | TAK                   | TAK                       | TAK                     |
| <b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>                                                                               | <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów;</li> <li>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>TAK<br/>NIE</p>                                           | TAK                     | TAK                   | TAK                       | NIE                     |
| <b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>                                                                                                                                                                | <p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu; w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</b></p> | <p>WYSOKA<br/>UMIARKOWANA<br/>NISKA<br/>KRYTYCZNIE NISKA</p> | <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> | <b>NISKA</b>          | <b>NISKA</b>              | <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> |

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

**Tabela 150. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\*.**

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                            | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Możliwe odpowiedzi          | Zhao i wsp. 2025 [18] | Jin i wsp. 2020 [19] | Jin i wsp. 2021 [20] |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| <b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>                                                                                                                                          | <p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | TAK<br>NIE                  | TAK                   | TAK                  | TAK                  |
| <b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b> | <p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>                                                              | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | Częściowo TAK         | TAK                  | TAK                  |
| <b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>                                                                                                                                                             | <p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TAK<br>NIE                  | TAK                   | TAK                  | TAK                  |
| <b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>                                                                                                                                      | <p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul> | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | Częściowo TAK         | Częściowo TAK        | Częściowo TAK        |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie                                                                                                                                                                                | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Możliwe odpowiedzi                                                  | Zhao i wsp. 2025 [18] | Jin i wsp. 2020 [19] | Jin i wsp. 2021 [20] |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| 5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?                                                                                                         | <u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u><br>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;<br>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka                                                                                                                                                                                                                            | TAK<br>NIE                                                          | TAK                   | TAK                  | TAK                  |
| 6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?                                                                                                      | <u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u><br>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;<br>- LUB dwóch analityków ekstrakowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków                                                                                                                                                                                                                                                        | TAK<br>NIE                                                          | TAK                   | NIE                  | NIE                  |
| 7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia?<br>[Kluczowa domena]                                                                                     | <u>Częściowo TAK, jeśli:</u><br>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.<br><br><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u><br>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                           | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE                                         | NIE                   | NIE                  | NIE                  |
| 8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?                                                                                             | <u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u><br>- opisano populację;<br>- opisano interwencje;<br>- opisano komparatory;<br>- opisano punkty końcowe;<br>- opisano projekt badania.<br><br><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u><br>- szczegółowo opisano populację;<br>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);<br>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);<br>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i> );<br>- określono ramy czasowe okresu obserwacji. | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE                                         | Częściowo TAK         | TAK                  | TAK                  |
| 9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i> ) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?<br>[Kluczowa domena] | <u>Dla badań RCT:</u><br><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u><br>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i> ) ORAZ<br>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).<br><br><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u>                                                                                                                                                                                                        | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE<br>Uwzględniono jedynie badania nie-RCT | TAK                   | TAK                  | TAK                  |

| Pytanie                                                                                                                                                           | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Możliwe odpowiedzi                                                                 | Zhao i wsp. 2025 [18]            | Jin i wsp. 2020 [19]             | Jin i wsp. 2021 [20]             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                    |                                  |                                  |                                  |
|                                                                                                                                                                   | <p><b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul> <p><b><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>                                                                                                                                              | <p>TAK</p> <p>Częściowo TAK</p> <p>NIE</p> <p>Uwzględniono jedynie badania RCT</p> | Uwzględniono jedynie badania RCT | Uwzględniono jedynie badania RCT | Uwzględniono jedynie badania RCT |
| <b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b>                                            | <p><b><u>TAK, jeśli:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>TAK</p> <p>NIE</p>                                                              | NIE                              | NIE                              | NIE                              |
|                                                                                                                                                                   | <p><b><u>Dla badań RCT:</u></b></p> <p><b><u>Tak, jeśli:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;</li> <li>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>                       | TAK                              | TAK                              | TAK                              |
| <b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? <u>[Kluczowa domena]</u></b>                                  | <p><b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b></p> <p><b><u>Tak, jeśli:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;</li> <li>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;</li> <li>- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</li> </ul> | <p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>                       | Nie przeprowadzono meta-analizy  | Nie przeprowadzono meta-analizy  | Nie przeprowadzono meta-analizy  |
| <b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b> | <p><b><u>Tak, jeśli:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB;</li> <li>- LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>                       | TAK                              | NIE                              | NIE                              |

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                   | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Możliwe odpowiedzi                                             | Zhao i wsp. 2025 [18] | Jin i wsp. 2020 [19]    | Jin i wsp. 2021 [20]    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu?</b><br>[Kluczowa domena]                                                                                                                  | <u>Tak, jeśli:</u><br>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędów systematycznych;<br>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | TAK<br>NIE                                                     | TAK                   | NIE                     | NIE                     |
| <b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</b>                                                                                                                                  | <u>Tak, jeśli:</u><br>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników;<br>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | TAK<br>NIE                                                     | TAK                   | TAK                     | TAK                     |
| <b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędów publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b><br>[Kluczowa domena] | <u>Tak, jeśli:</u><br>- wyniki oceny błędów publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy                  | TAK                   | TAK                     | TAK                     |
| <b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>                                                                                   | <u>Tak, jeśli:</u><br>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów;<br>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | TAK<br>NIE                                                     | TAK                   | TAK                     | TAK                     |
| <b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>                                                                                                                                                                    | <b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań<br><br><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań<br><br><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań<br><br><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań | WYSOKA<br><br>UMIARKOWANA<br><br>NISKA<br><br>KRYTYCZNIE NISKA | <b>NISKA[5]</b>       | <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> | <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie | Składowe pytania                                                                                                                                                  | Możliwe odpowiedzi | Zhao i wsp. 2025 [18] | Jin i wsp. 2020 [19] | Jin i wsp. 2021 [20] |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
|         | ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu; w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej: |                    |                       |                      |                      |

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

**Tabela 151. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\*.**

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                            | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Możliwe odpowiedzi          | Liu i wsp. 2023 [24] | Ma i wsp. 2023 [25] | Lv i wsp. 2022 [26] |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| <b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>                                                                                                                                          | <u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | TAK<br>NIE                  | TAK                  | TAK                 | TAK                 |
| <b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b> | <u>Częściowo TAK, jeśli:</u> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <u>TAK, jeśli:</u> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul> | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | TAK                  | Częściowo TAK       | Częściowo TAK       |
| <b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>                                                                                                                                                             | <u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | TAK<br>NIE                  | TAK                  | TAK                 | TAK                 |
| <b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>                                                                                                                                      | <u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                               | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | TAK                  | Częściowo TAK       | Częściowo TAK       |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie                                                                                                                   | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Możliwe odpowiedzi                                                  | Liu i wsp. 2023 [24]                 | Ma i wsp. 2023 [25] | Lv i wsp. 2022 [26] |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|---------------------|
|                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                     |                                      |                     |                     |
| <b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>                                     | <p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TAK<br>NIE                                                          | TAK                                  | TAK                 | TAK                 |
| <b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>                                  | <p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | TAK<br>NIE                                                          | TAK                                  | TAK                 | TAK                 |
| <b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b>                    | <p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE                                         | NIE                                  | NIE                 | NIE                 |
| <b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>                         | <p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację;</li> <li>- opisano interwencję;</li> <li>- opisano komparatory;</li> <li>- opisano punkty końcowe;</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację;</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>);</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul> | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE                                         | TAK                                  | TAK                 | TAK                 |
| <b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla</b> | <p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE<br>Uwzględniono jedynie badania nie-RCT | Uwzględniono jedynie badania nie-RCT | TAK                 | TAK                 |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie                                                                                                                                                    | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Możliwe odpowiedzi                                              | Liu i wsp. 2023 [24]            | Ma i wsp. 2023 [25]              | Lv i wsp. 2022 [26]              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| poszczególnych badań włączonych do przeglądu?<br>[Kluczowa domena]                                                                                         | <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u><br>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ<br>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                 |                                 |                                  |                                  |
|                                                                                                                                                            | <u>Dla badań nie-RCT:</u><br><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u><br>- czynników zakłócających ORAZ<br>- błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i> ).<br><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u><br>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ<br>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.                                                                                                                                                                                          | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE<br>Uwzględniono jedynie badania RCT | Częściowo TAK                   | Uwzględniono jedynie badania RCT | Uwzględniono jedynie badania RCT |
| 10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?                                            | <u>TAK, jeśli:</u><br>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | TAK<br>NIE                                                      | NIE                             | NIE                              | NIE                              |
| 11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników?<br>[Kluczowa domena]                                      | <u>Dla badań RCT:</u><br><u>Tak, jeśli:</u><br>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie<br>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;<br>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy                   | Nie przeprowadzono meta-analizy | TAK                              | TAK                              |
|                                                                                                                                                            | <u>Dla badań nie-RCT:</u><br><u>Tak, jeśli:</u><br>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie<br>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;<br>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;<br>- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań. | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy                   | TAK                             | Nie przeprowadzono meta-analizy  | Nie przeprowadzono meta-analizy  |
| 12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników? | <u>Tak, jeśli:</u><br>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB;<br>- LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy                   | NIE                             | NIE                              | NIE                              |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                         | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Możliwe odpowiedzi                                             | Liu i wsp. 2023 [24]    | Ma i wsp. 2023 [25]     | Lv i wsp. 2022 [26]     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]                                                                                                                  | <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego;</li> <li>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | TAK<br>NIE                                                     | NIE                     | NIE                     | NIE                     |
| 14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?                                                                                                                               | <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników;</li> <li>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | TAK<br>NIE                                                     | TAK                     | TAK                     | TAK                     |
| 15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena] | <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy                  | TAK                     | TAK                     | TAK                     |
| 16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?                                                                                | <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów;</li> <li>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | TAK<br>NIE                                                     | TAK                     | TAK                     | TAK                     |
| Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego                                                                                                                                                                 | <p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej dziedzinie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w dziedzinie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w dziedzinach niekluczowych; nie należy</p> | WYSOKA<br><br>UMIARKOWANA<br><br>NISKA<br><br>KRYTYCZNIE NISKA | <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> | <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> | <b>KRYTYCZNIE NISKA</b> |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Możliwe odpowiedzi | Liu i wsp. 2023 [24] | Ma i wsp. 2023 [25] | Lv i wsp. 2022 [26] |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
|         | <p>traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p><b>**</b> liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu; w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p> |                    |                      |                     |                     |

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

**Tabela 152. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\*.**

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                            | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Możliwe odpowiedzi          | Xu i wsp. 2023 [27] | Fong i wsp. 2023 [28] | Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [29] | Tsai i wsp. 2022 [30] | Zhang i wsp. 2025 [31] | Ning i wsp. 2024 [32] |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| <b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>                                                                                                                                          | <p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | TAK<br>NIE                  | TAK                 | TAK                   | TAK                                    | TAK                   | TAK                    | TAK                   |
| <b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]</b> | <p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul> | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | Częściowo TAK       | TAK                   | Częściowo TAK                          | TAK                   | TAK                    | TAK                   |
| <b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>                                                                                                                                                             | <p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | TAK<br>NIE                  | TAK                 | TAK                   | TAK                                    | TAK                   | TAK                    | TAK                   |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie                                                                                                          | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Możliwe odpowiedzi          | Xu i wsp. 2023 [27] | Fong i wsp. 2023 [28] | Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [29] | Tsai i wsp. 2022 [30] | Zhang i wsp. 2025 [31] | Ning i wsp. 2024 [32] |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
|                                                                                                                  | - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |                     |                       |                                        |                       |                        |                       |
| <b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury?</b><br><b>[Kluczowa domena]</b>          | <p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul> | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | Częściowo TAK       | TAK                   | Częściowo TAK                          | TAK                   | Częściowo TAK          | Częściowo TAK         |
| <b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>                            | <p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | TAK<br>NIE                  | TAK                 | TAK                   | TAK                                    | TAK                   | TAK                    | TAK                   |
| <b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>                         | <p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TAK<br>NIE                  | TAK                 | TAK                   | TAK                                    | TAK                   | TAK                    | TAK                   |
| <b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia?</b><br><b>[Kluczowa domena]</b> | <p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | NIE                 | NIE                   | NIE                                    | TAK                   | NIE                    | NIE                   |
| <b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną</b>                                                               | <p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację;</li> <li>- opisano interwencje;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE | TAK                 | TAK                   | TAK                                    | TAK                   | Częściowo TAK          | Częściowo TAK         |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie                                                                                                                                                                             | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Możliwe odpowiedzi                                                            | Xu i wsp. 2023 [27]              | Fong i wsp. 2023 [28]                | Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [29] | Tsai i wsp. 2022 [30] | Zhang i wsp. 2025 [31] | Ning i wsp. 2024 [32] |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| charakterystykę badań włączonych do przeglądu?                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano komparatory;</li> <li>- opisano punkty końcowe;</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację;</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>);</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>                                                                 |                                                                               |                                  |                                      |                                        |                       |                        |                       |
| 9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i> ) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena] | <p><b>Dla badań RCT:</b></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul> | <p>TAK<br/>Częściowo TAK<br/>NIE<br/>Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p> | TAK                              | Uwzględniono jedynie badania nie-RCT | Uwzględniono jedynie badania nie-RCT   | TAK                   | TAK                    | TAK                   |
|                                                                                                                                                                                     | <p><b>Dla badań nie-RCT:</b></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>                                                                                                                       | <p>TAK<br/>Częściowo TAK<br/>NIE<br/>Uwzględniono jedynie badania RCT</p>     | Uwzględniono jedynie badania RCT | Częściowo TAK                        | Częściowo TAK                          | Częściowo TAK         | TAK                    | TAK                   |
| 10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych                                                                                                    | <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | TAK<br>NIE                                                                    | NIE                              | NIE                                  | NIE                                    | TAK                   | NIE                    | NIE                   |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie                                                                                                                                                           | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Możliwe odpowiedzi                             | Xu i wsp. 2023 [27]              | Fong i wsp. 2023 [28]            | Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [29] | Tsai i wsp. 2022 [30] | Zhang i wsp. 2025 [31] | Ning i wsp. 2024 [32] |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| <b>badan włączonych do przeglądu?</b>                                                                                                                             | <i>we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                |                                  |                                  |                                        |                       |                        |                       |
| <b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b>                                         | <b><u>Dla badań RCT:</u></b><br><u>Tak, jeśli:</u><br>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie<br>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;<br>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzon o meta-analizy | TAK                              | Nie przeprowadzon o meta-analizy | Nie przeprowadzon o meta-analizy       | TAK                   | TAK                    | TAK                   |
|                                                                                                                                                                   | <b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b><br><u>Tak, jeśli:</u><br>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie<br>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;<br>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;<br>- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań. | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzon o meta-analizy | Nie przeprowadzon o meta-analizy | TAK                              | TAK                                    | TAK                   | TAK                    | TAK                   |
| <b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b> | <u>Tak, jeśli:</u><br>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB;<br>- LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzon o meta-analizy | NIE                              | NIE                              | NIE                                    | NIE                   | TAK                    | TAK                   |
| <b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]</b>                             | <u>Tak, jeśli:</u><br>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego;<br>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TAK<br>NIE                                     | NIE                              | NIE                              | NIE                                    | NIE                   | TAK                    | TAK                   |
| <b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób</b>                                                                                                                  | <u>Tak, jeśli:</u><br>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | TAK<br>NIE                                     | TAK                              | TAK                              | TAK                                    | TAK                   | TAK                    | TAK                   |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                         | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Możliwe odpowiedzi                                              | Xu i wsp. 2023 [27] | Fong i wsp. 2023 [28] | Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [29] | Tsai i wsp. 2022 [30] | Zhang i wsp. 2025 [31] | Ning i wsp. 2024 [32] |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|----------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?                                                                                                                                                                        | - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                 |                     |                       |                                        |                       |                        |                       |
| 15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena] | <u>Tak, jeśli:</u><br>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizi                   | TAK                 | TAK                   | TAK                                    | TAK                   | TAK                    | NIE                   |
| 16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?                                                                                | <u>Tak, jeśli:</u><br>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów;<br>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | TAK<br>NIE                                                      | TAK                 | NIE                   | TAK                                    | TAK                   | TAK                    | TAK                   |
| Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego                                                                                                                                                                 | <b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań<br><br><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań<br><br><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań | WYSOKA<br><br>UMIARKOWANA<br>A<br>NISKA<br><br>KRYTYCZNIE NISKA | KRYTYCZNIE NISKA    | KRYTYCZNIE NISKA      | KRYTYCZNIE NISKA                       | NISKA                 | NISKA                  | KRYTYCZNIE NISKA      |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Możliwe odpowiedzi | Xu i wsp. 2023 [27] | Fong i wsp. 2023 [28] | Archontakis-Barakakis i wsp. 2022 [29] | Tsai i wsp. 2022 [30] | Zhang i wsp. 2025 [31] | Ning i wsp. 2024 [32] |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|----------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
|         | <p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu; w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p> |                    |                     |                       |                                        |                       |                        |                       |

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



### 13.11. TABELE POMOCNICZE

**Tabela 153. Klasyfikacja doniesień naukowych\*.**

| Typ badania                                   | Podtyp badania | Opis podtypu                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Przegląd systematyczny RCT</b>             | IA             | Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.                                                                                                                                                                     |
|                                               | IB             | Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.                                                                                                                                                                                         |
| <b>Badanie eksperymentalne</b>                | IIA            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT). |
|                                               | IIB            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.                                                                                                                                                         |
|                                               | IIC            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).                                                                                                               |
|                                               | IID            | Badanie jednoramienne.                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną</b> | IIIA           | Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.                                                                                                                                                                                        |
|                                               | IIIB           | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.                                                                                                                                             |
|                                               | IIIC           | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.                                                                                                                                              |
|                                               | IIID           | Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.                                                                                                                                           |
|                                               | IIIE           | Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).                                                                                                                                                              |
| <b>Badanie opisowe</b>                        | IVA            | Seria przypadków; badanie pretest/posttest.                                                                                                                                                                                         |
|                                               | IVB            | Seria przypadków; badanie posttest.                                                                                                                                                                                                 |
|                                               | IVC            | Inne badanie grupy pacjentów.                                                                                                                                                                                                       |
|                                               | IVD            | Opis przypadku.                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Opinia ekspertów</b>                       | V              | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.                                                                                                                                                |

\* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

**Tabela 154. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [169].**

| Kategoria                                                                                                                                               | Opis                                                                                                                                                                    | Komentarz                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Błąd systematyczny doboru próby</b>                                                                                                                  |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                        |
| <b>Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)</b>                                                                                        | Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.                                   | Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).                           |
| <b>Zastosowany sposób randomizacji (ujawnienie randomizacji)</b>                                                                                        | Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników. | Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.                                                            |
| <b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>                                                                                   |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                        |
| <b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b><br><i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>              | Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.                                                        | Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.                         |
| <b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>                                                                                                               |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                        |
| <b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b><br><i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i> | Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.                                             | Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego. |
| <b>Błąd systematyczny z wycofania</b>                                                                                                                   |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                        |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Kategoria                                                                                                                        | Opis                                                                                                                                                                                                                                                             | Komentarz                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Niekompletne dane (utrata z badania)</b><br><i>Ocenę należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i> | Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji oraz powody utraty/wykluczenia z badania. | Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.                       |
| <b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |
| <b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>                                                                                            | Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.                                                                                                                               | Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia. |
| <b>Inny błąd systematyczny</b>                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |
| <b>Inne źródło błędu systematycznego</b>                                                                                         | Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.                                                                                                              | Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.                                                |

Tabela 155. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [170].

| Oceniane kryterium                                                                                                                                                                                  | Odpowiedź/Punkty                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).                                                                                          | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy hipoteza/z założenia/cel badania zostały jasno opisane?                                                                                                                                         | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?                                                                                                                     | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?                                                                                                                                         | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy dane zbierane były prospektywnie?                                                                                                                                                               | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?                                                                                                                            | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?                                                                                                                                          | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)? | TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów) |
| <b>Ocena maksymalna</b>                                                                                                                                                                             | <b>0-8 punktów</b>                |

Tabela 156. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

| Pytanie        |                                                                                                                                                               |                                                                                                                      |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referencja     |                                                                                                                                                               |                                                                                                                      |
| Wybór badania  | Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób                                                                            | Tak, niezależna walidacja kryteriów                                                                                  |
|                |                                                                                                                                                               | Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów |
|                |                                                                                                                                                               | Brak opisu                                                                                                           |
|                | Reprezentatywność grupy przypadków                                                                                                                            | Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków                                    |
|                |                                                                                                                                                               | Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona                                                |
|                |                                                                                                                                                               | Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej                           |
|                | Wybór grupy kontrolnej                                                                                                                                        | Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej                              |
|                |                                                                                                                                                               | Brak opisu                                                                                                           |
|                |                                                                                                                                                               | Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana                                                   |
|                | Zdefiniowanie grupy kontrolnej                                                                                                                                | Brak opisu                                                                                                           |
| Porównywalność | Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? | Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby                                                   |
|                |                                                                                                                                                               | Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających                                   |
| Eksponowanie   | Ustalenie ekspozycji                                                                                                                                          | Wiarygodna dokumentacja medyczna                                                                                     |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie                                                        |                                                                                   |                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                |                                                                                   | Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy       |
|                                                                |                                                                                   | Wywiad, bez zamaskowania                                                           |
|                                                                |                                                                                   | Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej |
|                                                                |                                                                                   | Brak opisu                                                                         |
|                                                                | Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej? | Tak                                                                                |
|                                                                |                                                                                   | Nie                                                                                |
| Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik | Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach                                |                                                                                    |
|                                                                | Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu                                        |                                                                                    |

\*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

**Tabela 157. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\* [167].**

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                               | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Możliwe odpowiedzi          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?</b>                                                                                                                                             | <p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | TAK<br>NIE                  |
| <b>2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu?</b><br>[Kluczowa domena] | <p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych, jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> <li>- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.</li> </ul>                                                              | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE |
| <b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>                                                                                                                                                                | <p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TAK<br>NIE                  |
| <b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury?</b><br>[Kluczowa domena]                                                                                                                                      | <p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul> | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE |
| <b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>                                                                                                                                                 | <p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskała dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | TAK<br>NIE                  |

| Pytanie                                                                                                                                                                                   | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Możliwe odpowiedzi                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>                                                                                                  | <u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u><br>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;<br>- LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ( $\geq 80\%$ ); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków                                                                                                                                                                                                                                                    | TAK<br>NIE                                                          |
| <b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b>                                                                                    | <u>Częściowo TAK, jeśli:</u><br>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.<br><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u><br>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                           | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE                                         |
| <b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>                                                                                         | <u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u><br>- opisano populację;<br>- opisano interwencję;<br>- opisano komparatory;<br>- opisano punkty końcowe;<br>- opisano projekt badania.<br><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u><br>- szczegółowo opisano populację;<br>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);<br>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);<br>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i> );<br>- określono ramy czasowe okresu obserwacji. | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE                                         |
| <b>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</b> | <b><u>Dla badań RCT:</u></b><br><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u><br>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i> ) ORAZ<br>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).<br><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u><br>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ<br>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.                 | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE<br>Uwzględniono jedynie badania nie-RCT |
|                                                                                                                                                                                           | <b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b><br><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u><br>- czynników zakłócających ORAZ<br>- błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i> ).<br><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u><br>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ<br>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.                                                                                                                                       | TAK<br>Częściowo TAK<br>NIE<br>Uwzględniono jedynie badania RCT     |
| <b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b>                                                                    | <u>TAK, jeśli:</u><br>- zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji o źródle finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | TAK<br>NIE                                                          |
| <b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b>                                                                 | <b><u>Dla badań RCT:</u></b><br><u>Tak, jeśli:</u><br>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie<br>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;<br>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy                       |
|                                                                                                                                                                                           | <b><u>Dla badań nie-RCT:</u></b><br><u>Tak, jeśli:</u><br>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie<br>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;<br>- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;                                                                      | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy                       |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                  | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Możliwe odpowiedzi                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                          | - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku, gdy do przeglądu włączono oba typy badań.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                    |
| <b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b>                                                                                        | <u>Tak, jeśli:</u><br>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB;<br>- LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy      |
| <b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu?</b><br>[Kluczowa domena]                                                                                                                 | <u>Tak, jeśli:</u><br>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego;<br>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | TAK<br>NIE                                         |
| <b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?</b>                                                                                                                                 | <u>Tak, jeśli:</u><br>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników;<br>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | TAK<br>NIE                                         |
| <b>15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b><br>[Kluczowa domena] | <u>Tak, jeśli:</u><br>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | TAK<br>NIE<br>Nie przeprowadzono meta-analizy      |
| <b>16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b>                                                                                  | <u>Tak, jeśli:</u><br>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów;<br>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | TAK<br>NIE                                         |
| <b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b>                                                                                                                                                                   | <b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań<br><br><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań<br><br><b>NISKA</b> - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań<br><br><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań<br><br>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu ; w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej: | WYSOKA<br>UMIARKOWANA<br>NISKA<br>KRYTYCZNIE NISKA |

\*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

**Tabela 158. Formularz ekstrakcji danych z badań.**

**Badacz:** [ ]

| Szczegóły badania                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kod badania:<br>Autorzy:<br>Tytuł:<br>Szczegóły dotyczące publikacji:                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Ocena badania:                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.<br>Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS.<br>Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.<br>Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2: |
| Uczestnicy                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



|                                                                                                   |              |                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|
| Liczba pacjentów włączonych do badania:<br>Liczba i lokalizacja ośrodków:                         |              |                   |
| Kryteria włączenia pacjentów do badania:                                                          |              |                   |
| Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:                                                         |              |                   |
| <b>Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)</b>                                        |              |                   |
|                                                                                                   | Rodzaj:      | Liczba pacjentów: |
| Grupa badana:                                                                                     |              |                   |
| Grupa kontrolna:                                                                                  |              |                   |
| <b>Charakterystyka pacjentów (podłoże migotania przedsionków, ocena ryzyka udaru, wiek, itp.)</b> |              |                   |
| Poszczególne cechy                                                                                | Grupa badana | Grupa kontrolna   |
|                                                                                                   |              |                   |
| <b>Wyniki</b>                                                                                     |              |                   |
| Oceniany parametr                                                                                 | Grupa badana | Grupa kontrolna   |
|                                                                                                   |              |                   |

## Opis skal wykorzystanych w badaniach pierwotnych

### Ocena ryzyka udaru

#### Skala CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASC

Do oceny ryzyka udaru u pacjentów z migotaniem przedsionków stosowana jest skala CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASC, pozwalająca na identyfikację chorych, u których zalecane jest wprowadzenie leczenia przeciwkrzepliwego w celu prewencji udaru. Maksymalny wynik w skali CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASC może wynosić 9 punktów. Płeć traktowana jest bardziej jako modyfikator, a nie sam czynnik ryzyka [161].

**Tabela 159. Skala CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASC wykorzystywana do oceny ryzyka udaru niedokrwienności mózgu u chorych z migotaniem przedsionków [162].**

| Czynnik ryzyka                                                                                             | Punkty |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Objawy niewydolności serca lub zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory lub kardiomiopatia przerostowa | 1      |
| Nadciśnienie tętnicze <sup>1</sup>                                                                         | 1      |
| Wiek $\geq 75$ lat                                                                                         | 2      |
| Cukrzyca <sup>2</sup>                                                                                      | 1      |
| Przebyty udar mózgu / przejściowy atak niedokrwienności / incydent zakrzepowo-zatorowy                     | 2      |
| Choroba naczyniowa <sup>3</sup>                                                                            | 1      |
| Wiek 65–74 lat                                                                                             | 1      |
| Płeć żeńska <sup>4</sup>                                                                                   | 1      |

<sup>1</sup> ciśnienie tętnicze w spoczynku  $>140/90$  mm Hg w  $\geq 2$  pomiarach wykonanych przy różnych okazjach lub stosowane leczenie hipotensyjne; <sup>2</sup> glikemia na czczo  $>125$  mg/dl (7 mmol/l) lub stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych i/lub insuliny; <sup>3</sup> istotna choroba wieńcowa w angiografii, przebyty zawał serca, miażdżycowa choroba tętnic obwodowych, blaszka miażdżycowa w aortalnej; <sup>4</sup> zwiększa ryzyko w przypadku obecności  $\geq 1$  innego czynnika ryzyka.

### Skala CHADS<sub>2</sub>

Maksymalny wynik w skali CHADS<sub>2</sub> może wynosić 6 punktów.

**Tabela 160. Skala CHADS<sub>2</sub> wykorzystywana do oceny ryzyka udaru niedokrwienności mózgu u chorych z migotaniem przedsionków [183].**

| Czynnik ryzyka                                                              | Punkty |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------|
| Objawy niewydolności serca lub zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory | 1      |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



| Czynnik ryzyka                                                                      | Punkty |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Nadciśnienie tętnicze                                                               | 1      |
| Wiek $\geq 75$ lat                                                                  | 1      |
| Cukrzyca                                                                            | 1      |
| Przebyty udar mózgu / przejściowy atak niedokrwienny / incydent zakrzepowo-zatorowy | 2      |

#### Ocena ryzyka krwawienia

Do oceny ryzyka krwawienia sugerowane jest zastosowanie skali HAS-BLED, pacjenci z wynikiem w tej skali  $\geq 3$  powinni być poddawani wczesnej i częstszej ocenie klinicznej i obserwacji. Oszacowane ryzyko krwawienia samo w sobie nie powinno stanowić przeciwwskazania do stosowania doustnej terapii przeciwkrzepliwiej.

**Tabela 161. Skala HAS-BLED do oceny ryzyka krwawienia u chorych z migotaniem przedsionków<sup>^</sup> [161].**

| Czynnik                                                                                                 | Punkty           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze <math>&gt; 160</math> mm Hg)</b> | 1                |
| <b>Nieprawidłowa czynność nerek i/lub wątroby*</b>                                                      | 1 punkt za każde |
| <b>Udar mózgu (przebyty udar niedokrwienny lub krwotoczny)</b>                                          | 1                |
| <b>Krwawienie w wywiadzie lub predyspozycja do krwawień**</b>                                           | 1                |
| <b>Niestabilne wartości INR***</b>                                                                      | 1                |
| <b>Podeszły wiek, tzn. <math>&gt; 65</math> lat lub bardzo nasilona kruchość</b>                        | 1                |
| <b>Leki lub nadmierne spożycie alkoholu<sup>^^</sup></b>                                                | 1 punkt za każde |

<sup>^</sup> maksymalny wynik w skali może wynosić 9 punktów, wynik  $\geq 3$  punktów oznacza duże ryzyko krwawienia. \* dializoterapia, przeszczep nerki, stężenie kreatyniny w surowicy  $> 200$   $\mu$ mol/l, marskość wątroby, stężenie bilirubiny  $> 2 \times$  górna granica normy, AST (aminotransferaza asparaginowa) / ALT (aminotransferaza alaninowa) / ALP (fosfataza alkaliczna)  $> 3 \times$  górna granica normy; \*\* przebyty poważny krwotok lub niedokrwistość, lub ciężka trombocytopenia; \*\*\* - TTR  $< 60\%$  u pacjenta otrzymującego VKA, ma znaczenie tylko w przypadku, gdy pacjent otrzymuje VKA; ^^ - jednoczesne stosowanie leków przeciwplatekcyjnych lub NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) i/lub nadmierne tygodniowe spożycie alkoholu.

#### Konsekwencje udaru mózgu

Konsekwencje udaru mózgu u pacjentów mogą obejmować całe spektrum objawów. Obecnie najczęściej wykorzystywaną skalą do oceny efektów udaru mózgu jest zmodyfikowana skala Rankin, która obejmuje 6 kategorii w skali od 0 (brak objawów) do 5 (całkowita niepełnosprawność).

**Tabela 162. Zmodyfikowana skala Rankin [182].**

| Wynik    | Opis                                                                                                                                                               |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>0</b> | Brak objawów                                                                                                                                                       |
| <b>1</b> | Brak znaczącej niepełnosprawności mimo objawów. Pacjent jest w stanie wykonywać wszystkie, typowe dla siebie, aktywności i obowiązki                               |
| <b>2</b> | Niewielka niepełnosprawność. Pacjent nie jest w stanie wykonywać wszystkich typowych dla siebie aktywności, ale jest w stanie zająć się swoimi sprawami bez pomocy |
| <b>3</b> | Umiarkowana niepełnosprawność. Pacjent wymaga pomocy, ale jest w stanie chodzić samodzielnie                                                                       |
| <b>4</b> | Umiarkowana ciężka niepełnosprawność. Pacjent nie jest w stanie chodzić samodzielnie i nie jest w stanie doglądać własnego ciała bez pomocy                        |
| <b>5</b> | Ciężka niepełnosprawność. Pacjent leżący, nietrzymający moczu i kału, wymagający ciągłej opieki i nadzoru pielęgniarskiego                                         |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



### 13.12. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPowiednika REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”

#### Dane podstawowe

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>         | Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek $\geq 75$ lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).               |
| <b>Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Tytuł Analizy klinicznej:</b>                   | Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek $\geq 75$ lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań. |
| <b>Autor/ autorzy Analizy klinicznej:</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>        | Analiza Problemu Decyzyjnego: listopad 2025<br>Analiza kliniczna: listopad 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Proszę uzupełnić tabelkę

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                            | Sprawdzenie<br>(rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</b>                                                                                                     | <u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u><br>Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: listopad 2025)<br><br><u>Analiza kliniczna:</u><br>Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 5.11.2025 roku) |
| <b>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</b>                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</b> | Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3 oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnienie refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</b>                                                                                                                        | Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</b>                                                                                                                                                                                                                          | Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 13.1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</b>                                                                                                                                                                                                                     | Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4.</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4.</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4.</li> <li>• metodyki badań: rozdz. 2.4.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</b>                                                                         | Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5.1 i 5.2., 7 i 13.8.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</b>                                                                                                                                                                                | Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 8 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2 i 3.</li> <li>• zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3.; rozdz. 8 (Dyskusja).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</b>                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej; z inną technologią opcjonalną?</b>                                                                                                        | Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5 oraz 7, 13.8 oraz 13.5; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</b> | Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 13.1.3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</b>                                                                                                                                                                                                          | Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 13.1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</b>                                                                                                                                                     | Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 13.1.3.; 13.2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</b>                                                                                                                                                                | Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5., 13.5., rozdz. 13.4.</li> <li>• kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5., 13.5., rozdz. 13.4.</li> <li>• opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5., rozdz. 13.4.</li> <li>• charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5., rozdz. 13.4.</li> <li>• charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5., 6., rozdz. 13.4.</li> <li>• wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5., 6., rozdz. 13.4 i 13.5;</li> <li>• informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5., rozdz. 13.4 i 13.5.</li> <li>• wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 13.4.</li> </ul> |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$  II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4.6.</b> zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej                                                                                                                                                                                                                                                                     | Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2, 5., oraz 13.1.3 i streszczenie.                        |
| <b>4.7.</b> informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u> , pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration) | Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 6., rozdz. 13.7.                                            |
| <b>5.</b> Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?                                                                                                                                                                                                                                                    | Nie dotyczy                                                                                        |
| <b>6.</b> Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?                                                                                                                                                                                              | Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7.<br>Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 11. |
| <b>7.</b> Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?                                                                                                                                                                                                  | Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 7.<br>Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 11. |

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek  $\geq 75$  lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA  $\geq$ II). Analiza kliniczna - przegląd systematyczny badań.



### 13.13. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

#### Dane podstawowe

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tytuł analizy klinicznej:</b>            | Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek $\geq 75$ lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza kliniczna; przegląd systematyczny badań. |
| <b>Autorzy analizy klinicznej:</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b> | Listopad 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>1. Informacje wstępne</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                             |
| <i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>                                                                                                                                                                                                                                       | Tak, str. 2.                                                |
| <i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>                                                                                                                                                                                                                                                       | Tak, str. 2.                                                |
| <i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>                                                                                                                                                                                                                             | Tak, str. 2.                                                |
| <i>Czy zamieszczono informacje o Zleceńodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>                                                                                                                                                                                                                                      | Tak, str. 2.                                                |
| <i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tak, rozdz. 1.                                              |
| <b>2. Analiza kliniczna</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                             |
| <b>2.1. Dane</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                             |
| <i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy); badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness); badania obserwacyjne/opisowe?</i>                                                                                                                         | Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 13.1.           |
| <i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>                                                                                                                               | Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3.                                 |
| <i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i> | Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 13.1.                              |
| <b>2.1.1. Źródła danych</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                             |
| <i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMBASE?</i>                                                                                                            | Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 13.1.                              |
| <i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>         | Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 13.1.                              |
| <i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukiwanie innych baz danych?</i>                                                                                                                                                                                                                                              | Tak, rozdz. 13.1.2.                                         |
| <i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>                                                                                                                                                                                                         | Tak, rozdz. 13.1.2.                                         |
| <i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>                                                                                                                                                                                                                                                          | Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 13.1.                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,</b></li> <li>• przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi,</li> <li>• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznym zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej,</li> <li>• kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych,</li> <li>• <b>przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe,</b></li> <li>• <b>przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych,</b></li> <li>• <b>wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA,</b></li> <li>• <b>przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.</b></li> </ul> |                                        |
| <b>2.1.2. Strategia wyszukiwania</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                        |
| <i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tak, rozdz. 13.1.1 i rozdz. 13.1.2.    |
| <i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Nie dotyczy                            |
| <i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tak, rozdz. 13.1.                      |
| <i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tak, rozdz. 13.1.                      |
| <i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• słowa kluczowe i deskrytory użyte w czasie wyszukiwania,</li> <li>• użyte operatory logiki Boole'a,</li> <li>• użyte filtry,</li> <li>• przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</li> <li>• liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tak, rozdz. 13.1.                      |
| <b>2.1.3. Selekcja informacji</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                        |
| <i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tak, rozdz. 13.1.3.                    |
| <i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tak, rozdział 5, 1 i 5.2 a także 13.5. |
| <i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Tak, rozdz. 13.1.                      |
| <i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tak, rozdz. 13.1.                      |
| <i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Tak, rozdz. 13.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.   |
| <i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Tak, rozdz. 13.1.; rozdz. 2.6.         |
| <i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Tak, rozdz. 13.1.; rozdz. 13.1.3.      |
| <i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tak, rozdz. 13.1.3.                    |
| <i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tak, rozdz. 13.11.                     |
| <b>2.1.4. Ocena jakości informacji</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                        |
| <i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tak, rozdz. 8 (Dyskusja).              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                     |
| <i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>                                                                                                                                                    | Tak, rozdz. 13.9.                                                                                   |
| <i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Nie dotyczy, oceny badań nierandomizowanych znajdują się w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych |
| <i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramiennie oceniono w skali NICE?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Nie dotyczy, nie włączano badań jednoramiennych                                                     |
| <i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tak, rozdz. 13.10.                                                                                  |
| <i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Nie dotyczy                                                                                         |
| <b>2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                     |
| <i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Rozdz. 5, 6, 7, 13.8.                                                                               |
| <i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tak, rozdz. 5.1 i 5.2.                                                                              |
| <i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Tak, dyskusja.                                                                                      |
| <i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>                                                                                                                                                                                                                   | Nie dotyczy                                                                                         |
| <i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i> | Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 13.4.                                                                      |
| <i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Tak, rozdz. 13.4.                                                                                   |
| <i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>                                                                                                                                                                | Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 13.4.                                                                      |
| <i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Tak, rozdz. 5.                                                                                      |
| <i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tak, rozdz. 13.4.                                                                                   |
| <i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakcji danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>                                                                                                                                                                                                                                                | Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 13.11 (Tabele pomocnicze; Protokół ekstrakcji danych).                     |
| <b>2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                     |
| <i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tak, rozdz. 5, 7, 13.5 i 13.8.                                                                      |
| <i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Nie przeprowadzono własnej metaanalizy, opierano się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych    |
| <i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>                                                                                                                                                                                                                                                          | Nie dotyczy                                                                                         |
| <b>2.2.1. Synteza jakościowa</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                     |
| <i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tak, rozdz. 5.; rozdz. 13.5, 13.8.                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                 |
| <i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tak, Streszczenie oraz rozdz. 5.1.3 oraz 5.2.3.                                                                                                                                 |
| <i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6 rozdz. 15.5.                                                                                                                                           |
| <i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tak, rozdz. 8 (Dyskusja)                                                                                                                                                        |
| <i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tak, rozdz. 5. i Streszczenie.                                                                                                                                                  |
| <i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczebności próby dla każdej interwencji,</li> <li>• wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,</li> <li>• parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).</li> </ul> | Tak, rozdz. 5 i 13.5.                                                                                                                                                           |
| <b>2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                 |
| <i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Nie przeprowadzano własnej meta-analizy, opierano się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych (szczegóły dotyczące przeprowadzenia znajdują się w referencjach tych analiz) |
| <i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Nie przeprowadzano własnej meta-analizy, opierano się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych (szczegóły dotyczące przeprowadzenia znajdują się w referencjach tych analiz) |
| <i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Nie przeprowadzano własnej meta-analizy, opierano się na zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych (szczegóły dotyczące przeprowadzenia znajdują się w referencjach tych analiz) |
| <b>2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                 |
| <i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wykorzystano opublikowane porównania pośrednie i porównania sieciowe, rozdz. 5 oraz 13.8.                                                                                       |
| <i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Wykorzystano opublikowane porównania pośrednie i porównania sieciowe, rozdz. 5 oraz 13.8.                                                                                       |
| <i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wykorzystano opublikowane porównania pośrednie i porównania sieciowe, rozdz. 5 oraz 13.8.                                                                                       |
| <i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Wykorzystano opublikowane porównania pośrednie i porównania sieciowe, rozdz. 5 oraz 13.8.                                                                                       |
| <i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i><br><i>Zastosowano:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>metodę Buchera,</b></li> <li>• <b>porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison),</b></li> <li>• <b>metodę Bayesa,</b></li> <li>• <b>metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis),</b></li> <li>• <b>metaregresję.</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Wykorzystano opublikowane porównania pośrednie i porównania sieciowe, rozdz. 5 oraz 13.8.                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramie referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison),</li> <li>• porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</li> <li>• porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji ; dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).</li> </ul> | Wykorzystano opublikowane porównania pośrednie i porównania sieciowe, rozdz. 5.1 i 5.2, 13.8                                                                      |
| Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Nie dotyczy; wykorzystano opublikowane porównania pośrednie i porównania sieciowe, rozdz. 5.1 i 5.2, 13.8                                                         |
| Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Nie dotyczy; wykorzystano opublikowane porównania pośrednie i porównania sieciowe, rozdz. 5.1 i 5.2, 13.8. Ograniczenia tych porównań zostały opisane w rozdz. 9. |
| <b>2.3. Ocena bezpieczeństwa</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                   |
| Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tak, rozdz. 5, 6, 7, 13.5, 13.7 i 13.8                                                                                                                            |
| Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tak, rozdz. 5, 6, 7, 13.5, 13.7 i 13.8                                                                                                                            |
| Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tak, rozdz. 2.5, 6 i 13.7.                                                                                                                                        |
| Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Tak, rozdz. 2.5, 6 i 13.7.                                                                                                                                        |
| Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Tak, rozdz. 2.5 (ale nie zastosowano odmiennej strategii wyszukiwania)                                                                                            |
| Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Tak, rozdz. 6 i 13.7.                                                                                                                                             |
| Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Nie otrzymano takich danych.                                                                                                                                      |
| Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tak, w przypadku ChPL i ulotki FDA – również inne zarejestrowane wskazania.                                                                                       |
| Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Nie dotyczy.                                                                                                                                                      |
| <b>2.4. Przedstawienie wyników</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                   |
| Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tak, rozdz. 13.5.                                                                                                                                                 |
| Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Nie dotyczy.                                                                                                                                                      |
| Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Nie dotyczy, nie przeprowadzano własnej meta-analizy.                                                                                                             |
| Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Nie dotyczy, nie przeprowadzano własnej meta-analizy                                                                                                              |
| Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Nie dotyczy, nie przeprowadzano własnej meta-analizy                                                                                                              |
| Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Nie dotyczy, nie przeprowadzano własnej meta-analizy                                                                                                              |
| Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Nie dotyczy, nie przeprowadzano własnej meta-analizy                                                                                                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tak, rozdz. 5.1. 5.2 oraz 13.5 i 13.8.      |
| <i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tak, rozdz. 5 i Streszczenie.               |
| <i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tak, o ile podano w badaniu taką informację |
| <b>2.5. Ograniczenia</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                             |
| <i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Tak, rozdz. 9.                              |
| <i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Tak, rozdz. 9.                              |
| <i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Tak, rozdz. 9.                              |
| <i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i> | Tak, rozdz. 9.                              |
| <b>2.6. Dyskusja</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                             |
| <i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tak, rozdz. 8.                              |
| <i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Tak, rozdz. 8.                              |
| <i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Tak, rozdz. 8.                              |
| <i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tak, rozdz. 8.                              |
| <i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tak, rozdz. 8.                              |
| <b>2.7. Wnioski końcowe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                             |
| <i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Tak, rozdz. 10.                             |
| <i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tak, rozdz. 10.                             |
| <i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tak, rozdz. 10.                             |
| <i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tak, rozdz. 10.                             |
| <i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tak, rozdz. 10.                             |