



Wniosek o objęcie refundacją
leku **Apixaban Adamed (apiksaban)**
we wskazaniu:

zapobieganie 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 ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca;
objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II)

Analiza weryfikacyjna

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Adamed Pharma S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Adamed Pharma S.A. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907,1192)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907,1192)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Adamed Pharma S.A.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907,1192)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907,1192)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907,1192)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907, 1192)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192)

² podstawa prawna zakreślonych danych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907, 1192).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
API	apiksaban
AR	analiza racjonalizacyjna
AF	migotanie przedsionków (atrial fibrillation)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DAB	dabigatran
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DOAC	bezpośrednie doustne antykoagulanty (direct oral anticoagulants)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GIB	krwawienie z przewodu pokarmowego (gastrointestinal bleeding)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HAS-BLED	skala oceny ryzyka krwawienia
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICH	krwawienie śródczaszkowe (intracranial haemorrhage)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MA	metaanaliza
MD	różnica średnich (mean difference)
MI	Zawał mięśnia sercowego
MTC	porównania mieszane (mixed treatment comparison)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NMA	metaanaliza sieciowa (network meta-analysis)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NOAC	bezpośrednie doustne antykoagulanty (ang. <i>non-vitamin K antagonist oral anticoagulants</i>)
NVAF	niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. <i>Non-Valvular Atrial Fibrillation</i>)
OAC	doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. <i>oral anticoagulants</i>)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	dane z praktyki klinicznej (Real-World Evidence)
RYW	rywaroksaban
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	zatorowość systemowa (systemic embolism)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VKA	antagoniści witaminy K (ang. <i>vitamin K antagonists</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Technologia wnioskowana	15
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
5. Ocena analizy ekonomicznej	39
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	39
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	40
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	41
5.2.2. Wyniki analizy progowej	42
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	42
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	44
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	45
6. Ocena analizy wpływu na budżet	46
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	46
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	46
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	46
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	47
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	47
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	48
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	49
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	49
7. Uwagi do zapisu programu lekowego	50
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	51

9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	54
10.	Źródła	55

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.01.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2633.2025.2.DGO
PLR.4500.2634.2025.2.DGO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Apixaban Adamed, Apixabanum, tabl. powł., 2,5 mg, 60 szt., GTIN: 05900411013888;
 - Apixaban Adamed, Apixabanum, tabl. powł., 5 mg, 60 szt., GTIN: 05900411013901
- Wnioskowane wskazanie:
Zapobieganie 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 ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Grupa limitowa:

- Istniejąca grupa limitowa, 22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa

Proponowana cena zbytu netto:

- Apixaban Adamed, Apixabanum, tabl. powł., 2,5 mg, 60 szt., GTIN: 05900411013888 – PLN
- Apixaban Adamed, Apixabanum, tabl. powł., 5 mg, 60 szt., GTIN: 05900411013901 – PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Adamed Pharma S.A.
ul. Mariana Adamkiewicza 6 A, Pieńków
05-152 Czosnów
Polska

Wnioskodawca

Adamed Pharma S.A.
ul. Mariana Adamkiewicza 6 A, Pieńków
05-152 Czosnów
Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych **Apixaban Adamed, Apixabanum, tabl. powł., 2,5 mg, 60 szt., GTIN: 05900411013888** oraz **Apixaban Adamed, Apixabanum, tabl. powł., 5 mg, 60 szt., GTIN: 05900411013901** we wskazaniu: Zapobieganie 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 ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Apixaban Adamed jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskodawca nie zaproponował mechanizmu dzielenia ryzyka.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Apixaban Adamed

Prezentacja	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Apixaban Adamed, 2,5 mg, 60 szt.					30%	
Apixaban Adamed, 5 mg, 60 szt.						

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Migotanie przedsionków (ICD-10: I48, ang. *atrial fibrillation*, AF) to najczęstsza tachyarytmia nadkomorowa, którą cechuje szybka, nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemierny rytm komór. Przyczyny AF mogą być sercowe (m.in. nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe nabyte, choroba niedokrwienności serca, kardiomiopatie, wady wrodzone, przebyte operacje) oraz pozasercowe (m.in. nadczynność tarczycy, ostre zakażenie, otyłość, cukrzyca, zespół metaboliczny, przewlekła choroba nerek).

Objawy podmiotowe AF to kołatanie serca, napadowe poty, osłabienie i upośledzenie tolerancji wysiłku, omdlenia lub zawroty głowy. W utrwalonym AF chory często nie odczuwa jego objawów. Objawy przedmiotowe to niemierny rytm serca (niemiernowość zupełna), niemierny tętno, ubytek tętna. U chorych z ogniskowym AF mogą występować liczne pobudzenia dodatkowe lub napady częstoskurczów (częstoskurcz przedsionkowy, trzepotanie przedsionków). Najpoważniejszym powikłaniem AF są powikłania zakrzepowo-zatorowe, przede wszystkim udar niedokrwienności mózgu. Są one związane z powstaniem skrzepliny w lewym przedsionku (najczęściej w jego uszku).

W ramach profilaktyki długoterminowej u chorych z AF ocenia się zagrożenie powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi na podstawie skali CHA₂DS₂-VA oraz ryzyko krwawienia. Skala CHA₂DS₂-VA służy do oceny ryzyka udaru niedokrwienności mózgu u chorych z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową i obejmuje następujące czynniki ryzyka: przewlekła niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub TIA lub inny incydent zakrzepowo-zatorowy, choroba naczyniowa oraz wiek 65-74 lata. Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAF) jest definicją kliniczną kluczową dla wyboru strategii leczenia przeciwzakrzepowego, mającej na celu uniknięcie udaru mózgu i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Ta kategoria obejmuje wszystkich pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) z wyłączeniem tych, u których występuje mechaniczna zastawka serca lub umiarkowane do ciężkiego zwężenie zastawki mitralnej. Wynik w skali CHA₂DS₂-VA determinuje decyzję o rozpoczęciu leczenia przeciwzakrzepowego, którego kluczową strategią jest przewlekłe stosowanie antykoagulantu doustnego (ang. *oral anticoagulants*, OAC) z preferencją wyboru DOAC.

Migotanie przedsionków jest najczęstszą przewlekłą arytmia na świecie. W 2019 roku liczba chorych wynosiła 59,7 mln. Zapadalność na AF podwaja się co kilka dekad, a w przyszłości przewiduje się dalszy wzrost, szczególnie w krajach o średnich dochodach. Według informacji o przyczynach zgonów na podstawie danych z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) oraz analiz epidemiologicznych opartych na informacjach z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w Polsce w 2023 roku chorobowość rejestrowana w wartościach bezwzględnych wyniosła 312 735, z czego odnotowano 55 510 zgonów. W przeliczeniu na 100 000 ludności wskaźnik ten wyniósł 849, a wskaźnik zgonów wyniósł 141. Według danych *Global Burden of Disease* (GBD) w 2019 roku wskaźnik chorobowości w Polsce różnił się od wartości opartych na danych GUS i NFZ i wyniósł 754 529 w wartościach bezwzględnych (1 963/100 000 osób), w tym 378 678 u kobiet i 375 678 u mężczyzn. Zgodnie z danymi dotyczącymi chorobowości AF w polskiej populacji dorosłych w wieku 65 lat i starszych, szczegółowo

oszacowanej w badaniu przekrojowym NOMED-AF (NCT: 03243474) na podstawie wyników długoterminowego monitorowania EKG, całkowita chorobowość dla migotania przedsionków w polskiej populacji w wieku 65 lat i starszych wynosiła 19,2% (95% CI, 17,9%–20,6%).

Źródło: Interna Szczeklika oraz APD wnioskodawcy

Liczebność populacji wnioskowanej

Przedstawione oszacowania liczebności populacji wnioskowanej w opinii ekspertów nie są w pełni zgodne. Według opinii Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie kardiologii prof. dr. hab. Waldemara Banasiaka obecna liczba chorych w Polsce z wnioskowanym wskazaniem to co 3 osoba po 65 roku życia, tj. 830 tys. osób oraz ok. 100 tys. osób młodszych, liczba nowych zachorowań w ciągu roku to 55 tys. Według KK >90% chorych będzie stosowało ocenianą technologię w przypadku objęcia jej refundacją. Wg opinii Konsultanta Wojewódzkiego (KW) w dziedzinie kardiologii prof. dr. hab. Jarosława Drożdża obecna liczba chorych to do 1,25 mln osób wg szacunków na podstawie danych Narodowego Instytutu Kardiologii (IKARD), liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosi 80 tys., a ok. 30% chorych będzie stosowało ocenianą technologię w przypadku objęcia jej refundacją. Wg opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej prof. dr. hab. Grzegorza Grzeška, obecna liczba chorych w Polsce to 700-800 tys., liczba nowych zachorowań/rok to ok. 50 tys. Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii prof. dr. hab. Krzysztofa Błaszyka brakuje danych na temat liczby chorych z niezastawkowym AF w Polsce, jednak oczekuje się, że liczba ta może zawierać się pomiędzy 900 tys. a 1 mln pacjentów. Liczba nowych przypadków/rok to ok. 55 tys. Konsultant podkreśla, że nie da się wiarygodnie wyliczyć odsetka, który mógłby przewlekłe stosować apiksaban, jednak w praktyce stosowanie doustnego antykoagulantu może dotyczyć zdecydowanej większości nowych przypadków AF.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla produktu leczniczego Apixaban Adamed we wnioskowanym wskazaniu wybranymi przez wnioskodawcę są produkty lecznicze, zawierające dabigatran i rywaroksaban – substancje, które podobnie jak apiksaban należą do grupy bezpośrednich doustnych antykoagulantów (ang. *direct oral anticoagulants*, DOAC/*non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*, NOAC). Substancje te są aktualnie refundowane we wskazaniu: profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca (klasa $\geq II$ wg NYHA), które jest zgodne ze wskazaniem wnioskowanym.

W zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym refundacji podlegają także substancje z grupy antagonistów witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*, VKA) – warfaryna oraz acenokumarol. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. obie substancje są refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Wskazania rejestracyjne w przypadku warfaryny obejmują zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) u pacjentów z migotaniem przedsionków, z patologią zastawek lub po protezowaniu zastawek serca. Wskazanie rejestracyjne acenokumarolu zostało sformułowane ogólnie jako profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczenie.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej DOAC są preferowaną opcją względem VKA we wskazaniu zbieżnym z wnioskowanym, co potwierdzają również opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję, zatem wnioskodawca prawidłowo wybrał jako komparatory dabigatran oraz rywaroksaban. Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie eksperckie od: Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii prof. dr. hab. Waldemara Banasiaka, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii prof. dr. hab. Jarosława Drożdża, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej prof. dr. hab. Grzegorza Grzeška, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii prof. dr. hab. Krzysztofa Błaszyka oraz Prezesa Europejskiego Stowarzyszenia Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi Serce na Banacha Marcina Rucińskiego. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Konsultant Krajowy prof. dr. hab. Waldemar Banasiak zwrócił uwagę, że stosowanie DOAC jest opcją najskuteczniejszą i najbezpieczniejszą jednak związaną z wysokimi kosztami, co jest częstą przyczyną rezygnacji z leczenia przez pacjentów. Podkreślił, że VKA jest opcją mniej skuteczną i bezpieczną oraz wymaga monitorowania INR, a oceniana technologia zdecydowanie odpowiada na niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Ekspert zaznaczył, że proponowany zapis wnioskowanego wskazania jest merytorycznie poprawny jednak budzi wątpliwości interpretacyjne. Wg KK łatwiejszym w interpretacji byłoby wskazanie do zastosowania i refundacji leku w przypadku uzyskania przez pacjenta przynajmniej jednego punktu w skali CHA2DS2VA. Podkreślił także, że definicja niezastawkowego migotania przedsionków jest niejednoznaczna, w szczególności dla lekarzy rodzinnych, ponieważ wyłącza jedynie pacjentów z przynajmniej umiarkowaną stenozą mitralną lub obecnością mechanicznych protez zastawkowych serca, którzy wg wytycznych powinni otrzymywać VKA zamiast DOAC. W pozostałych przypadkach (inne wady zastawkowe) rekomendowane jest stosowanie DOAC. KK podkreślił także, że największą korzyść ze stosowania ocenianej technologii mogą odnieść pacjenci z wyższym wynikiem w skali CHA2S2VA oraz pacjenci z jednocześnie niższym ryzykiem krwawień (m.in. niższa punktacja w skali HAS-BLED).

Konsultant Wojewódzki prof. dr hab. Jarosław Drożdż wskazał, że zasadne jest wyrównanie podejścia refundacyjnego do trzech podobnych leków apiksabanu, rywaroksabanu i dabigatranu. Wg Eksperta można spodziewać się przesunięć między lekami z dominującym zwiększeniem się udziału apiksabanu kosztem dabigatranu. Podkreślił również, że im wyższa wartość punktowa w skali CHADS2VA tym większa korzyść z zastosowania DOAC, a pacjenci z wynikiem CHADS2VA=0 nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii. KW podkreślił także, że przewidywane przyszłe udziały ocenianej technologii będą zależeć od aktywności edukacyjnej i wysiłków marketingowych firmy produkującej dany lek generyczny.

Konsultant Wojewódzki prof. dr hab. Grzegorz Grześk wskazał, że żadna z dostępnych technologii nie zostanie całkowicie zastąpiona przez technologię wnioskowaną w przypadku objęcia jej refundacją. Warfaryna nadal będzie stosowana u pacjentów z zastawką mechaniczną, jednak można spodziewać się, że apiksaban zastąpi warfarynę u pacjentów, którzy stosowali ją ze względów ekonomicznych. Ponadto wg Eksperta apiksaban generuje mniej działań niepożądanych w postaci krwawień z przewodu pokarmowego w porównaniu do rywaroksabanu i dabigatranu. Wg Eksperta największą korzyść z ocenianej technologii mogą odnieść pacjenci z podwyższonym ryzykiem krwawień z przewodu pokarmowego oraz pacjenci z przewlekłą chorobą nerek. KW podkreślił także, że wnioskowana technologia odpowiada na istotną niezaspokojoną potrzebę medyczną. Zgodnie z opinią określenie niezastawkowe migotanie przedsionków jest kłopotliwe i utrudnia szybkie wdrożenie właściwego leczenia – od 2015 r. odstąpiono od stosowania tego terminu na rzecz określenia pacjentów bez zastawki mechanicznej lub istotnej stenozy mitralnej.

Konsultant Wojewódzki prof. dr hab. Krzysztof Błaszyk szczegółowo przedstawił problemy ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia, przede wszystkim krwawienia (w tym wewnątrzczaszkowe oraz z przewodu pokarmowego), interakcje lekowe, ograniczenia w niewydolności nerek/wątroby, potrzebę monitorowania i stosowania odtrutek oraz obciążenie pacjenta. Wg Eksperta refundacja DOAC, w szczególności apiksabanu, jest racjonalnym działaniem systemowym. KW przedstawił najważniejsze ryzyka nadużyć związane z objęciem refundacją ocenianej technologii, jak m.in. nieprawidłowe dawkowanie, stosowanie w niewłaściwych populacjach (np. zastawki mechaniczne, umiarkowana/ciężka stenoza mitralna o etiologii reumatycznej). Podkreślił, że objęcie refundacją ocenianej technologii może zmniejszyć nierówność w dostępie do leczenia ograniczonego możliwościami finansowymi pacjenta. Wg Eksperta oceniana technologia odpowiada na niezaspokojoną potrzebę medyczną.

Pan Marcin Ruciński, Prezes Europejskiego Stowarzyszenia Pacjentów z Chorobami Sercowo-Naczyniowymi Serce na Banacha w przekazanej opinii zwrócił uwagę, że najbardziej dotkliwym problemem pacjentów z migotaniem przedsionków jest stały lęk przed udarem mózgu i innymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. Zaznaczył, że w leczeniu przeciwzakrzepowym nadal istotnym problemem jest konieczność regularnych kontroli parametrów krzepnięcia i częstych wizyt lekarskich, a poprawę sytuacji pacjentów mogłoby przynieść zwiększenie dostępności refundowanych, nowoczesnych terapii o wysokiej skuteczności i bezpieczeństwie. Z perspektywy organizacji pacjenckiej szczególnie istotne jest zapewnienie równego i rzeczywistego dostępu do takich terapii niezależnie od miejsca zamieszkania, sytuacji materialnej czy poziomu świadomości zdrowotnej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność kliniczna – opracowania wtórne

Analizę skuteczności klinicznej w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej (SE) u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową oparto na wynikach porównań pośrednich/sieciowych na podstawie opracowań wtórnych Zhang 2021, Antza 2019, Mai 2025.

W ocenie występowania zawału mięśnia sercowego w opracowaniu Mai 2025 wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko jego wystąpienia w grupie apiksabanu niż w grupie leczonej dabigatranem (RR=0,63 [0,42; 0,94]), natomiast w porównaniu do rywaroksabanu nie było istotnej różnicy.

Według opracowania Zhang 2021 stosowanie apiksabanu w zestawieniu z rywaroksabanem wiąże się z istotnie statystycznie (3,78 [1,16; 12,31]) wyższym ryzykiem wystąpienia SE. W porównaniu z dabigatranem różnica nie była istotna w ocenie tego punktu końcowego.

W zakresie punktu końcowego udar mózgu/SE, udaru mózgu, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz korzyści klinicznej netto (Mai 2025 – oceniano na podstawie wystąpienia udaru/SE/MI/zgonu z jakiegokolwiek przyczyny/poważnego krwawienia) nie raportowano istotnych różnic między API a komparatorami.

W przeglądzie systematycznym meta-analiz sieciowych (NMA) Hill 2020 dla porównania API vs RYW w żadnym z raportowanych badań NMA nie wykazano istotnych różnic między interwencjami, zarówno w zakresie udaru niedokrwinnego jak i udar/SE.

Efektywność praktyczna – opracowania wtórne

W porównaniu API vs DAB istotną przewagę apiksabanu raportowano w przypadku:

- ryzyka wystąpienia udaru mózgu lub SE – w dwóch z pięciu opracowań oceniających ten punkt końcowy, tj. Buckley 2022 (RR=0,84 [0,74; 0,95]) i Liu 2021 (OR=0,91 [0,83; 0,99]);
- ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego w czterech z siedmiu analiz, tj. Archontakis-Barakakis 2022 (HR=0,82 [0,68; 0,99]), Buckley 2022 (RR=0,83 [0,70; 0,97]), Liu 2021 (OR=0,91 [0,83; 0,99]) i Menichelli 2021 (*pair-wise* HR=1,6 [1,1; 2,2]; NMA HR=1,6 [1,2; 2,0]).

W odniesieniu do ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w jednym z siedmiu opracowań wynik wskazywał na wyższe ryzyko wystąpienia zgonu w grupie leczonej apiksabanem (Liu 2021 OR=1,07 [1,01; 1,14]).

Nie wykazano istotnych różnic API vs DAB w odniesieniu udaru mózgu (jedno opracowanie), SE (dwa opracowania) oraz zawału mięśnia sercowego (dwa opracowania).

W porównaniu API vs RYW różnice istotne na korzyść apiksabanu raportowano w przypadku:

- ryzyka wystąpienia udaru/SE – w czterech z sześciu opracowań oceniających ten punkt końcowy, tj. Zhang 2021 (HR=0,87 [0,78; 0,97]), Liu 2021 (OR=0,89 [0,82; 0,96]), Menichelli 2021 (NMA RYW vs API – HR=1,40 [1,00; 1,80], porównanie *pair-wise*, brak IS) oraz Mamas 2022 (adjustowana meta regresja HR=0,88 [0,81; 0,95]);
- ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego – w trzech z ośmiu analiz, tj. Buckley 2022 (RR = 0,75 [0,58; 0,98]), Liu 2021 (OR=0,71 [0,65; 0,78]) i Menichelli 2021 (*pair-wise*, brak IS; NMA HR=1,30 [1,00; 1,60]);
- ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w trzech z pięciu analiz – Zhang 2021 (HR=0,87 [0,82; 0,92]), Buckley 2022 (RR=0,83 [0,71; 0,96]), Liu 2021 (OR=0,80 [0,75; 0,85]).

Nie wykazano istotnych różnic API vs RYW w odniesieniu do udaru mózgu (jedno opracowanie), zatorowości systemowej (dwa opracowania) oraz zawału mięśnia sercowego (dwa opracowania).

W opracowaniu Hill 2020 dla porównania API vs RYW w jednym z trzech raportowanych badań obserwacyjnych wskazano na istotne różnice między interwencjami na korzyść apiksabanu w odniesieniu do wystąpienia udaru/SE, oraz w jednym z dwóch badań w odniesieniu do wystąpienia udaru niedokrwinnego.

Efektywność praktyczna – badania pierwotne

W pierwotnych badaniach obserwacyjnych w zakresie skuteczności istotne statystycznie różnice wykazano:

- W badaniach porównujących API z RYW dla punktów końcowych:
 - Udar – różnice na korzyść API w badaniu Dawwas 2023 (w pozostałych trzech badaniach oceniających ten punkt końcowy różnice nie były IS);
 - Udar niedokrwienno – różnice na korzyść API w badaniu Atreja 2025; różnice na korzyść RYW w badaniu Talmor-Barkan 2022; (w dwóch badaniach różnice nie były IS);
 - Zatorowość systemowa – różnice na korzyść API w badaniu Atreja 2025 (w trzech różnice nie były IS);
 - Udar/SE – różnice na korzyść API w badaniach Atreja 2025 i Dawwas 2023 (w trzech bez IS różnic);
 - Zgon z jakiegokolwiek przyczyny – różnice na korzyść komparatora w badaniach Kocabaş 2025 i Talmor-Barkan 2022 (w pięciu różnice nie były IS);
- W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego różnice API vs RYW w żadnym z sześciu badań nie były IS.
- W badaniach porównujących API z DAB dla punktów końcowych:
 - Udar niedokrwienno – różnice na korzyść API w badaniu Atreja 2025 (w trzech badaniach różnice nie były IS);
 - Udar/SE – różnice na korzyść API w badaniu Atreja 2025 (w trzech różnice nie były IS);

Dla punktów końcowych: udar (oceniane w dwóch badaniach), zatorowość systemowa (trzy badania), zgon z jakiegokolwiek przyczyny (cztery badania) oraz zawał mięśnia sercowego (trzy badania) – różnic w porównania API vs DAB nie były istotne statystycznie.

W badaniu Lip 2026 w którym oceniano wpływ zmiany przyjmowanego leku na ryzyko wystąpienia udaru/SE wykazano, że ryzyko było podobne niezależnie od tego, czy pacjenci zmieniali przyjmowany lek, czy kontynuowali dotychczasowy.

Analiza bezpieczeństwa

Opracowania wtórne badań RCT

W porównaniu API vs DAB istotną przewagę apiksabanu raportowano w przypadku:

- ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia – w opracowaniu Zhang 2021 (HR=0,74 [0,61; 0,91]), oraz w badaniu Antza 2019, ale tylko w porównaniu z DAB w dawce 150 mg (OR=0,75 [0,61; 0,92]);
- ryzyka poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego – w opracowaniu Zhang 2021 (HR=0,59 [0,42; 0,83]).

Nie wykazano istotnych różnic API vs DAB w odniesieniu do poważnego krwawienia w porównaniu z DAB w dawce 110 mg w opracowaniu Antza 2019 oraz w opracowaniu Mai 2025, a także w odniesieniu do poważnego krwotoku śródczaszkowego (Zhang 2021).

W porównaniu API vs RYW różnice istotne na korzyść apiksabanu raportowano w przypadku:

- poważnego krwawienia – w opracowaniu Zhang 2021 (HR=0,66 [0,56; 0,77]) oraz opracowaniu Antza 2019 (OR=0,68 [0,55; 0,83]);
- poważnego krwotoku śródczaszkowego w opracowaniu Zhang 2021 (HR=0,50 [0,30; 0,82]).

Nie wykazano istotnych różnic API vs RYW w odniesieniu do poważnego krwawienia w opracowaniu Mai 2025, oraz w odniesieniu do poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego (Zhang 2021).

W opracowaniu Hill 2020 dla porównania API vs RYW w żadnym z raportowanych badań NMA nie wskazano na istotne różnice między interwencjami w zakresie wystąpienia udaru krwotocznego. Jednakże w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia istotne różnice ($p < 0,05$) na korzyść stosowania apiksabanu względem rywaroksabanu raportowano w większości badań NMA.

Opracowania wtórne badań obserwacyjnych

W porównaniu API vs DAB istotną przewagę apiksabanu raportowano w przypadku:

- ryzyka wystąpienia poważnego krwotoku w niemal wszystkich analizach (siedmiu z ośmiu analiz oceniających ten punkt końcowy);
- ryzyka wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego we wszystkich czterech opracowaniach raportujących ten punkt końcowy,
- w tym ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego w jednej analizie Zhang 2021 (HR=0,73 [0,65; 0,82]).

Istotne różnice wskazujące na niekorzystny efekt apiksabanu względem dabigatranu raportowano w odniesieniu do:

- ryzyka wystąpienia krwotoku śródczaszkowego w jednym z czterech opracowań – Archontakis-Barakakis 2022 (HR=1,32 [1,03; 1,68]);
- ryzyka wystąpienia krwawienia śródczaszkowego w jednym z trzech opracowań – Zhu 2021 (HR=1,31 [1,09; 1,57]).

Nie wykazano istotnych różnic API vs DAB w odniesieniu do poważnego krwotoku śródczaszkowego (jedna analiza Zhang 2021) oraz udaru krwotocznego (trzy analizy).

W porównaniu API vs RYW różnice istotne na korzyść apiksabanu raportowano w przypadku:

- ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia we wszystkich 9 analizach raportujących ten punkt końcowy;
- ryzyka wystąpienia poważnego krwotoku śródczaszkowego w jednej analizie Zhang 2021 (HR=0,81 [0,70; 0,93]);
- ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego w jednej analizie Zhang 2021 (HR=0,56 [0,49; 0,64]);
- ryzyka wystąpienia krwotoku śródczaszkowego w jednej z czterech analiz – Buckley 2022 (HR=0,71 [0,61; 0,84]);
- ryzyka wystąpienia krwawienia śródczaszkowego w dwóch z trzech analiz – Liu 2021 (OR = 0,72 [0,59; 0,86]) i Zhu 2021 (HR=0,86 [0,74; 0,98])

- ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego w trzech z pięciu analiz – Buckley 2022 (RR = 0,75 [0,58; 0,98]), Menichelli 2021 (RYW vs API, NMA HR=1,80 [1,10; 3,00]; porównanie pair-wise, brak IS) i Mamas 2022 (porównanie pair-wise HR=0,78 [0,69; 0,88]);
- ryzyka wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego we wszystkich pięciu opracowaniach w którym oceniano ten punkt końcowy.

W opracowaniu Hill 2020 dla porównania API vs RYW we wszystkich analizowanych badaniach obserwacyjnych raportowano istotne różnice na korzyść apiksabanu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego w żadnym z trzech badań nie raportowano istotnych różnic między interwencjami.

Badania pierwotne obserwacyjne

W pierwotnych badaniach obserwacyjnych w zakresie bezpieczeństwa istotne statystycznie różnice wykazano:

- W badaniach porównujących API z DAB dla punktów końcowych
 - Poważne krwawienie – różnice na korzyść API w badaniu Atreja 2025 (w dwóch różnice nie były IS);
 - Krwawienie z przewodu pokarmowego – różnice na korzyść API w badaniach Atreja 2025 oraz Lau 2023, natomiast w czterech różnice nie były IS;
 - Krwotok śródczaszkowy – różnice na korzyść DAB w badaniach Chun 2024 i Atreja 2025 (w czterech badaniach różnice nie były IS);
 - Udar krwotoczny – różnice na korzyść DAB w badaniu Atreja 2025 (w jednym bez IS różnicy);
- W badaniach porównujących API z RYW dla punktów końcowych:
 - Poważne krwawienie – różnice na korzyść API w badaniach Shurab 2024, Ingason 2023, Jaks 2022 Atreja 2025 oraz Grymonprez 2023 (w jednym badaniu różnice nie były IS);
 - Udar krwotoczny – różnice na korzyść API w badaniu Atreja 2025 (w jednym badaniu różnice nie były IS);
 - Krwawienie z przewodu pokarmowego – różnice na korzyść API w badaniach Dawwas 2023, Talmor-Barkan 2022, Atreja 2025, Grymonprez 2023 i Lau 2023 (w trzech różnice nie były IS);
 - Krwotok śródczaszkowy – różnice na korzyść API w badaniach Dawwas 2023, Atreja 2025 i Grymonprez 2023, oraz różnice na korzyść RYW w badaniu Talmor-Barkan 2022 (w trzech badaniach różnice nie były IS).

W badaniu Lip 2026 oceniano wpływ zmiany przyjmowanego leku na ryzyko wystąpienia dużych krwawień. W badaniu wykazano, że po epizodzie krwawienia zmiana leczenia z rywaroksabanu na apiksaban wiązała się z niższym ryzykiem poważnych krwawień, natomiast zmiana z apiksabanu na rywaroksaban – z wyższym ryzykiem krwawień, w porównaniu z kontynuacją przyjmowania dotychczasowego leku.

Analiza ekonomiczna

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Apixaban Adamed (apiksaban; API) 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 ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq II$).

Analizę wykonano techniką użyteczności kosztów (CUA). Jako komparatory przyjęto rywaroksaban (RYW) i dabigatran (DAB). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej. Przyjęto dożywni horyzont czasowy (25 lat).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy:

- stosowanie API w miejsce RYW jest skuteczniejsze oraz z perspektywy NFZ – tańsze, a z perspektywy wspólnej – droższe. Z perspektywy NFZ zachodzi dominacja API nad RYW, natomiast z perspektywy wspólnej oszacowany ICUR wyniósł 16 817 PLN/QALY i wartość ta znajduje się poniżej proggu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.
- stosowanie API w miejsce DAB jest skuteczniejsze i tańsze z obydwu uwzględnionych perspektyw – z obydwu perspektyw API dominuje nad DAB.

Wnioskodawca przedstawił oszacowania progowej ceny zbytu netto (CZN) API, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości proggu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji. Z perspektywy NFZ

³ 244 821 zł/QALY

Z perspektywy wspólnej

. Oszacowane wartości progowe w przypadku obydwu prezentacji API są od wnioskowanej CZN.

W związku z nieprzedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości API nad technologią medyczną dotychczas refundowaną we wnioskowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca przedstawił wymaganą w takim przypadku kalkulację, wskazując RYW jako refundowaną technologię opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Z perspektywy NFZ

. Z perspektywy wspólnej CZN, przy której koszt stosowania API nie jest wyższy od kosztu stosowania RYW,

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy jest nieuwzględnienie kosztów leczenia po zakończeniu stosowania porównywanych interwencji. Zidentyfikowano także prawdopodobne błędy w modelu wnioskodawcy – z tego względu wykonano obliczenia własne.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że stosowanie wnioskowanej technologii obejmuje:

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie generować:

- wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego (min.; maks.):
 - o 1 523 387 PLN w 1. roku
 - o 1 675 726 PLN w 2. roku
- oszczędności z perspektywy wspólnej (min.; maks.):
 - o -508 027 PLN w 1. roku
 - o -558 830 PLN w 2. roku

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych z innych krajów odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych, 1 rekomendację pozytywną warunkowo z Australii oraz 1 propozycję odrzucenia wniosku o dofinansowanie z Nowej Zelandii. W rekomendacjach pozytywnych z Anglii, Francji, Kanady, Niemiec, Irlandii i Szkocji zwraca się głównie uwagę, że apiksaban wnosi dodatkową korzyść terapeutyczną w porównaniu z warfaryną i innymi VKA. W rekomendacji pozytywnej warunkowo z Australii (PBAC 2013) zwrócono uwagę na konieczność minimalizacji kosztów względem rywaroksabanu. W rekomendacji z Nowej Zelandii (PHARMAC 2020) zaproponowano odrzucenie wniosku o finansowanie ze względu na podobne korzyści zdrowotne finansowanej terapii rywaroksabanem.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	- Apixaban Adamed, Apixabanum, tabl. powł., 2,5 mg, 60 szt., GTIN: 05900411013888 - Apixaban Adamed, Apixabanum, tabl. powł., 5 mg, 60 szt., GTIN: 05900411013901
Kod ATC	B01AF02
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 protrombiny. 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.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zapobieganie 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 ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II)
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	URPL pozwolenie nr 28977 oraz 28978 z dnia 10.04.2025 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Dorośli</u> - Zapobieganie 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 ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). - Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych [tylko dawka 2,5 mg] Zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. <u>Dzieci i młodzież</u> - Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat.
Status leku sierociego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	- przed wprowadzeniem produktu na rynek, uzgodni z Prezesem Urzędu format i zawartość materiałów edukacyjnych dotyczących sposobów minimalizacji ryzyka stosowania produktu leczniczego Apixaban Adamed; - podczas wprowadzania do obrotu oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu zapewni że lekarze, którzy mogą przepisywać produkt leczniczy Apixaban Adamed, otrzymają aktualny materiał edukacyjny zawierający: - Charakterystykę Produktu Leczniczego; - Wytyczne dla lekarzy przepisujących lek; - Kartę ostrzeżeń dla Pacjenta.

Źródło: ChPL Apixaban Adamed (04.07.2025 r.)

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 30.01.2026 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących zapobiegania udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu:

- o Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, <https://ptkardio.pl/>
- o Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Cardiology), <https://www.escardio.org/>
- o Amerykańskie Kolegium Kardiologii (American College of Cardiology), <https://www.acc.org/>
- o Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (American Heart Association), <https://www.heart.org/>
- o NICE (National Institute for Health and Care Excellence), <https://www.nice.org.uk/>

- o *Guidelines International Network (G-I-N)*, <https://g-i-n.net/>

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2019 - 2026 r.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano następujące dokumenty wytycznych praktyki klinicznej:

- o Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków opracowane we współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS) z 2024 r. wraz z odpowiadającym dokumentem przetłumaczonym na język polski przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK);
- o Wytyczne Amerykańskiego Kolegium Kardiologii (ACC), Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA), Amerykańskiego Kolegium Farmacji Klinicznej (ACCP) oraz Stowarzyszenia Rytmu Serca (HRS) dotyczące diagnozy i postępowania w migotaniu przedsionków z 2023 r.;
- o Wytyczne brytyjskiej Agencji *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* dotyczące diagnostyki i postępowania w migotaniu przedsionków z 2021 r.;
- o Wytyczne Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (CCS) oraz Kanadyjskiego Towarzystwa Rytmu Serca (CHRS) dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków z 2020 r.;
- o Wytyczne Europejskiej Organizacji ds. Udarów (ESO) dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego w profilaktyce wtórnej udaru mózgu i innych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z udarem mózgu lub przemijającym napadem niedokrwiennym i migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawek serca z 2019 r.

Żaden z odnalezionych dokumentów wytycznych klinicznych nie zawiera zaleceń dotyczących stosowania apiksabanu w populacji w pełni zgodnej z wnioskowaną. Tylko jeden dokument odnosi się bezpośrednio do profilaktyki nawrotów udaru mózgu lub zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych z czynnikami ryzyka takimi jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ESO 2019). Wszystkie wytyczne zalecają zastosowanie DOAC zamiast VKA u pacjentów z NVAF w celu zapobiegania udarowi mózgu i innym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (silne zalecenie na podstawie dowodów wysokiej jakości: ESC/PTK 2024, ACC/AHA/ACCP/HRS 2023, CCS/CHRS 2020, ESO 2019). Wytyczne NICE 2021 oraz CCS/CHRS 2020 wskazują apiksaban jako jedną z zalecanych opcji DOAC obok dabigatranu, edoksabanu i rywaroksabanu. Wytyczne wskazują, że decyzja o rozpoczęciu doustnego leczenia przeciwzakrzepowego jest zależna od wyniku w skali CHA₂DS₂-VA (wynik co najmniej 1 lub więcej w zależności od płci) oraz wieku pacjenta. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESC/PTK 2024	<u>Zalecenia dotyczące oceny i leczenia ryzyka zakrzepowo-zatorowego w migotaniu przedsionków</u> • U pacjentów z klinicznym AF i zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym zaleca się doustne leczenie przeciwkrzepliwe w celu zapobiegania udarowi niedokrwiennemu i epizodom zakrzepowo-zatorowym (I, A). • Wynik CHA₂DS₂-VA wynoszący 2 lub więcej zaleca się jako wskaźnik podwyższonego ryzyka zakrzepowo-zatorowego w celu podjęcia decyzji o rozpoczęciu doustnego leczenia przeciwkrzepliwego (I, C). • U wszystkich pacjentów z AF i kardiomiopatią przerostową lub amyloidozą serca, niezależnie od wyniku w skali CHA₂DS₂-VA, zaleca się doustne leczenie przeciwkrzepliwe w celu zapobiegania udarowi niedokrwiennemu i powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (I, B). • U pacjentów z AF zaleca się okresową, indywidualną ocenę ryzyka zakrzepowo-zatorowego, aby mieć pewność, że leczenie przeciwkrzepliwe zostanie rozpoczęte w odpowiednim czasie (I, B) • Terapia przeciwplatekowa nie jest zalecana jako alternatywa dla leczenia przeciwkrzepliowego u pacjentów z AF w celu zapobiegania udarowi niedokrwiennemu i powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (III, A). • Nie zaleca się stosowania typu AF (napadowego, przetrwałego lub utrwalonego) w celu określenia konieczności doustnego leczenia przeciwkrzepliowego (III, B). <u>Zalecenia dotyczące doustnego leczenia przeciwkrzepliowego w AF</u> • Zaleca się stosowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów zamiast VKA w celu zapobiegania udarowi niedokrwiennemu i powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, z wyjątkiem pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca lub umiarkowanym lub ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej (I, A) • W przypadku pacjentów z AF, którzy przyjmują VKA w celu zapobiegania udarom mózgu, zaleca się, aby docelowy INR wynosił 2,0–3,0, aby zapewnić bezpieczeństwo i skuteczność terapii (I, B) • Zaleca się przejście na DOAC u kwalifikujących się pacjentów, u których nie udało się utrzymać odpowiedniego czasu w zakresie terapeutycznym podczas stosowania VKA (TTR <70%) w celu zapobiegania zatorom i krwotokom wewnątrzczaszkowym (I, B)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Nie zaleca się stosowania zmniejszonej dawki terapii DOAC, chyba że pacjenci spełniają kryteria specyficzne dla danego DOAC, aby zapobiec przyjmowaniu za małych dawek leków i możliwym do uniknięcia zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym (III, B)
ACC/AHA/ACCP/HRS 2023	<u>Zalecenia dotyczące terapii przeciwzakrzepowej</u> - W przypadku pacjentów z migotaniem przedsionków i szacowanym rocznym ryzykiem zakrzepowym wynoszącym $\geq 2\%$ (np. wynik w skali CHA₂DS₂-VASc wynoszący ≥ 2 u mężczyzn i ≥ 3 u kobiet) zaleca się stosowanie leków przeciwzakrzepowych w celu zapobiegania udarom i ogólnoustrojowej zatorowości zakrzepowej (1, A). - U pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy nie mają w wywiadzie umiarkowanego lub ciężkiego reumatycznego zwężenia zastawki mitralnej ani mechanicznej zastawki serca i którzy są kandydatami do leczenia przeciwzakrzepowego, zaleca się stosowanie DOAC zamiast warfaryny w celu zmniejszenia ryzyka śmiertelności, udaru mózgu, zatorowości ogólnoustrojowej i krwotoku śródczaszkowego (1, A). - W przypadku pacjentów z migotaniem przedsionków i szacowanym rocznym ryzykiem zakrzepicy wynoszącym $\geq 1\%$ lecz $< 2\%$ (odpowiadającym wynikowi 1 w skali CHA₂DS₂-VASc u mężczyzn i 2 u kobiet) stosowanie leków przeciwzakrzepowych jest uzasadnione w celu zapobiegania udarom i zakrzepicy ogólnoustrojowej (2a, A). - U pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy są kandydatami do leczenia przeciwzakrzepowego i nie mają wskazań do leczenia przeciwplatekowego, aspiryna stosowana samodzielnie lub w połączeniu z kłopotogrelem jako alternatywa dla leczenia przeciwzakrzepowego nie jest zalecana w celu zmniejszenia ryzyka udaru mózgu (3, B-R).
NICE 2021	<u>Profilaktyka udaru mózgu</u> - Omawiając korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych, należy kierować się profilami ryzyka klinicznego i osobistymi preferencjami pacjenta. Należy omówić z pacjentem następujące kwestie: - dla większości osób korzyści płynące z leczenia przeciwzakrzepowego przewyższają ryzyko krwawienia; - w przypadku osób z podwyższonym ryzykiem krwawienia korzyści płynące z leczenia przeciwzakrzepowego nie zawsze przewyższają ryzyko krwawienia, dlatego ważne jest staranne monitorowanie ryzyka krwawienia. - Osobom z migotaniem przedsionków i wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASc wynoszącym 2 lub więcej należy zaproponować leczenie przeciwzakrzepowe bezpośrednimi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, biorąc pod uwagę ryzyko krwawienia. Jako opcje zaleca się stosowanie apiksabanu, dabigatranu, edoksabanu i rywaroksabanu, zgodnie z kryteriami określonymi w odpowiednich wytycznych NICE dotyczących oceny technologii. - Należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwzakrzepowego bezpośrednimi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi u mężczyzn z migotaniem przedsionków i wynikiem 1 w skali CHA₂DS₂-VASc, biorąc pod uwagę ryzyko krwawienia. Jako opcje zaleca się stosowanie apiksabanu, dabigatranu, edoksabanu i rywaroksabanu, zgodnie z kryteriami określonymi w odpowiednich wytycznych NICE dotyczących oceny technologii. - Jeśli doustne leki przeciwzakrzepowe o bezpośrednim działaniu są przeciwwskazane, nie są tolerowane lub nie są odpowiednie dla osób z migotaniem przedsionków, należy zaproponować antagonistę witaminy K. - W przypadku osób dorosłych z migotaniem przedsionków, które już przyjmują inhibitory witaminy K i są w stabilnym stanie, należy kontynuować dotychczasowe leczenie i omówić możliwość zmiany terapii podczas następnej rutynowej wizyty, biorąc pod uwagę czas, przez jaki pacjent pozostaje w zakresie terapeutycznym. - Nie należy stosować terapii zapobiegających udarom z użyciem leków przeciwzakrzepowych u osób poniżej 65 roku życia z migotaniem przedsionków, które nie mają żadnych czynników ryzyka poza płcią (czyli bardzo niskim ryzykiem udaru, odpowiadającym wynikowi 0 w skali CHA₂DS₂-VASc dla mężczyzn lub 1 dla kobiet). - Nie należy wstrzymywać leczenia przeciwzakrzepowego wyłącznie ze względu na wiek pacjenta lub ryzyko upadków. <u>Opcje leczenia bezpośrednimi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi</u> - edoksaban; apiksaban; - rywaroksaban; - eteksylan dabigatranu.
CCS/CHRS 2020	<u>Profilaktyka udaru mózgu</u> - Doustne leki przeciwzakrzepowe - Zaleca się stosowanie doustnych antykoagulantów u większości pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) w wieku 65 lat lub starszych albo z wynikiem CHADS₂ ≥ 1 (silna rekomendacja; średnia jakość dowodów). - Sugeruje się, aby nie stosować terapii przeciwzakrzepowej w celu zapobiegania udarom mózgu u większości pacjentów z NVAF w wieku poniżej 65 lat, którzy nie mają czynników ryzyka CHADS₂ (słabe zalecenie; dowody o umiarkowanej jakości). - Zaleca się, aby długoterminowa obserwacja pacjentów przyjmujących DOAC obejmowała regularną ocenę ryzyka krwawienia, potencjalnych interakcji między lekami, a także przestrzegania zaleceń i wytrwałości w farmakoterapii (silne zalecenie; dowody o umiarkowanej jakości). - Doustne bezpośrednie inhibitory krzepnięcia (DOAC)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	o Zaleca się, aby większość pacjentów otrzymywała DOAC (apiksaban, dabigatran, edoksaban lub rywaroksaban) zamiast warfaryny, gdy terapia OAC jest wskazana dla pacjentów z NVAF (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).
ESO 2019	<u>Zalecenia dotyczące wtórnej profilaktyki nawrotów udaru mózgu lub zatorowości ogólnoustrojowej oraz innych powikłań naczyniowych u pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych i udarem mózgu lub TIA</u> • Leczenie - o Zaleca się stosowanie NOAC zamiast VKA (silne zalecenie, dowody wysokiej jakości). • Leczenie w określonych grupach pacjentów - o U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe zamiast braku leczenia przeciwzakrzepowego i zamiast leczenia przeciwkrzepkowego (słabe zalecenie, dowody niskiej jakości). - o U pacjentów w podeszłym wieku z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych i z udarem niedokrwinnym lub TIA w wywiadzie zaleca się NOAC zamiast VKA (słabe zalecenie, dowody niskiej jakości). • Opinia eksperta - o U pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych i przebyciem udaru niedokrwinnego lub TIA obecność lub brak mikrokrwawień mózgowych nie może być wykorzystana do podjęcia decyzji o leczeniu pacjenta NOAC lub VKA.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Rywaroksaban	TAK	• opcje z tej samej grupy terapeutycznej jak apiksaban (NOAC); • refundowane w analogicznym wskazaniu jak wnioskowane dla apiksabanu; • opcje wymieniane jako równorzędne względem apiksabanu, w tej samej linii leczenia i populacji, w wytycznych praktyki klinicznej.	Prawidłowy dobór. Wybrane przez wnioskodawcę komparatory stanowią aktualny standard leczenia w praktyce klinicznej, co potwierdzają wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ankietowanych ekspertów (wg opinii KK w dziedzinie kardiologii DOAC stanowią preferowaną opcję względem VKA, których stosowanie jest związane z większym ryzykiem krwawień śródczaszkowych i mniejszą skutecznością oraz wymaga regularnej kontroli układu krzepnięcia i utrzymania terapeutycznego zakresu INR). Ekspert wskazał także na możliwość zamknięcia endowaskularnie lub chirurgicznie uszka lewego przedsionka, co stanowi opcję terapii dla ściśle wyselekcjonowanej grupy chorych (<1% populacji). Aktualnie we wnioskowanej populacji refundowane są dwie substancje z grupy DOAC: etoksylan dabigatranu oraz rywaroksaban.
Dabigatran (eteksylan dabigatranu)			

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. population, intervention, comparison, outcome; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do 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 ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca (klasa wg New York Heart Association [NYHA] $\geq$ II).

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca;	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. Publikacje będące badaniem pierwotnym, w których oceniano skuteczność /bezpieczeństwo apiksabanu stosowanego w różnych wskazaniach, bez wyodrębnienia wyników dla populacji wnioskowanej	W kryterium wykluczenia figuruje termin „zatorowość obwodowa”. Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem jest to „zatorowość systemowa”.
Interwencja	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)	Publikacje dotyczące badań pierwotnych, w których apiksaban podawano w dawkowaniu niezgodnym z zalecanym Badania pierwotne, w których apiksaban stosowano w politerapii z innymi lekami	W kryterium włączenia figuruje termin „zatorowości obwodowej”. Prawdopodobnie chodzi o „zatorowość systemową” (patrz uwaga powyżej).
Komparatory	dabigatran lub rywaroksaban	-	-
Punkty końcowe	- 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;		W kryterium włączenia figuruje termin „ryzyko wystąpienia zatorowości obwodowej”. Prawdopodobnie chodzi o „zatorowość systemową” (patrz uwaga powyżej).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	– 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.		
Typ badań	• 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.	• Publikacje 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 • Badania: – o charakterze opracowań farmakokinetycznych, farmakoekonomicznych i metodologicznych; – przedstawiające wyniki jedynie w postaci posterów/ abstraktów konferencyjnych; – będące 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); – w których nie wyodrębniono wyników dla poszczególnych leków z grupy NOAC lub nie przedstawiono wyników porównania apiksabanu z komparatorami.	-

Tabela 6. Kryteria selekcji opracowań wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Patrz tab. 5	Badania: • będące MA/PS, w których oceniano skuteczność /bezpieczeństwo apiksabanu stosowanego w populacji niezgodnej z wnioskowaną; • będące MA/PS, w których oceniano skuteczność /bezpieczeństwo apiksabanu stosowanego w różnych wskazaniach, bez wyodrębnienia wyników dla populacji wnioskowanej;	-
Interwencja	Patrz tab. 5	Badania będące MA/PS, w których porównywano różne schematy dawkowania apiksabanu /ustalano optymalne dawkowanie /stosowano	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		dawkowanie niezgodne z wnioskowanym	
Komparatory	Patrz tab. 5	-	-
Punkty końcowe	Patrz tab. 5	-	-
Typ badań	- przeglądy systematyczne (PS); - meta-analizy (MA) / meta-analizy sieciowe (NMA) lub raporty HTA; - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim; - badania przeprowadzone na ludziach.	Badania: - stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy PS, MA, NMA lub raportu HTA); - stanowiące opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych agencji dopuszczających leki do obrotu; - będące protokołem PS, PS bez MA, przeglądem niesystematycznym; - przedstawiające wyniki jedynie w postaci posterów/ abstraktów konferencyjnych; - będące NMA/MA, w której oceniano skuteczność /bezpieczeństwo apiksabanu opartą o wyniki badań RCT lub badań obserwacyjnych, opublikowaną przed rokiem 2020; - będące NMA/MA 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 MA/PS, w których zagregowano 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 MA/PS, w których apiksaban stosowano w politerapii z innymi lekami; - będące MA/PS, w których apiksaban stosowano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (nie zaleca się stosowania apiksabanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny <15 ml/min); - w których nie wyodrębniono wyników dla poszczególnych leków z grupy NOAC lub nie przedstawiono wyników porównania apiksabanu z komparatorami.	-
MA – metaanaliza; NMA – metaanaliza sieciowa; PS – przegląd systematyczny			

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją Yoshimura 2017, jednak ze względu na jego ograniczenia nie uwzględniono go w głównej analizie wnioskodawcy. Analitycy Agencji zgadzają się z powyższym, ww. badania nie uwzględniono w niniejszej analizie (badanie opisano w rozdz.13.4. oraz 13.5. AKL wnioskodawcy).

W ramach przeglądu opracowań wtórnych uwzględniono publikacje:

- z porównaniem pośrednim w oparciu o wyniki badań RCT – Zhang 2021, Antza 2019, Hill 2020, Mai 2025;
- z porównaniami bezpośrednimi i pośrednimi w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych – Chan 2024, Bortman 2023, Archontakis-Barakakis 2022, Mamas 2022, Buckley 2022, Liu 2021, Zhu 2021, Menichelli 2021;
- z porównaniami bezpośrednimi i pośrednimi w oparciu o wyniki badań RCT i obserwacyjnych w subpopulacjach pacjentów (z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru takimi jak: niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, podeszły wiek, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie) – Lin 2023, Wang 2023, Silverio 2021, Deng 2020, Zhao 2025, Jin 2020, Jin 2021.

Ponadto, w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa apiksabanu uwzględniono NMA/meta-analizy oceniające tylko bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu w porównaniu z komparatorami: Liu 2023, Ma 2023, Lv 2022, Xu 2023, Fong 2023, Archontakis-Barakakis 2022, Tsai 2022, Zhang 2024, Ning 2024.

W ramach badań obserwacyjnych rzeczywistej praktyki uwzględniono 15 badań uwzględniających bezpośrednie porównanie apiksabanu i komparatorów we wnioskowanej populacji: Tanoğlu 2025, Kocabaş 2025, Dawwas 2025, Chun 2024, Shurrah 2024, Ingason 2023, Talmor-Barkan 2022, Jakska 2022, Atreya 2025, Aoki 2025, Grymonprez 2023, Lau 2023, Khan 2023, Yilmaz 2022 oraz Lip 2026.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (Pubmed), Embase (przez Ovid) i Cochrane z zastosowaniem własnych strategii. Przeszukiwania przeprowadzono dnia 22.01.2026 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji przedstawili do weryfikacji wnioskodawcy dodatkowe publikacje. Pomimo wskazania wnioskodawcy, że publikacje nie spełniają kryteriów, opisano je w uzupełnieniu wymagań minimalnych (rozdz. 2. uzupełnienia analizy klinicznej wnioskodawcy).

Szczegółowe opisy opracowań wtórnych znajdują się w rozdziałach 5.1. oraz 5.2. AKL wnioskodawcy, opisy badań pierwotnych RWE znajdują się w rozdz. 3.4. uzupełnienia AKL wnioskodawcy.

W poniższych tabelach zamieszczono skrótową charakterystykę opracowań wtórnych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Pozostałe informacje dot. metodyki zamieszczono w tabelach w rozdziałach 5.1 i 5.2 w AK wnioskodawcy.

Tabela 7. Skrótową charakterystykę opracowań wtórnych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Populacja dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową i umiarkowanym do wysokiego ryzykiem udaru - populacja ogólna. Porównanie pośrednie w oparciu o wyniki badań RCT

Publikacja	Zhang 2021	Antza 2019	Hill 2020	Mai 2025
Cel przeglądu	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliowych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC), stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF).	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliowych niebędących antagonistami witaminy K stosowanych w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF)	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliowych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) tj. rywaroksabanu (RYW) oraz apiksabanu (API), stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF).	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliowych (DOAC) w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków.
Kryteria włączenia badań	- badania obejmujące dorosłych pacjentów z NVAF; klasyfikujących się do stosowania doustnych leków przeciwkrzepliowych w celu prewencji udaru; - badania kliniczno-kontrolne i kohortowe, w których bezpośrednio	- badania obejmujące pacjentów z NVAF; - badania randomizowane, przeglądy systematyczne i meta-analizy w celu identyfikacji badań RCT; - badania dotyczące leczenia NOAC w porównaniu do WAR.	- badania wtórne z meta-analizą sieciową oparte na danych z badań RCT, w których porównywano efekty kliniczne RYW i API u pacjentów w wieku >18 lat z NVAF (w przypadku populacji mieszanej wymagane było, aby ≥90%	Badania RCT przeprowadzone w populacji pacjentów z rozpoznaniem migotania przedsionków w wieku ≥18 lat, u których stosowano doustne antykoagulanty w celu zapobiegania udarowi mózgu lub zatorowości

	porównywano dabigatran (DAB), apiksaban (API), rywaroksaban (RYW) i edoksaban (EDO); - w przypadku badań RCT włączano badania pozwalające na pośrednie porównanie leków przeciwniekrzepiowych niebędących antagonistami witaminy K z wykorzystaniem WAR jako wspólnego komparatora.		chorych miało rozpoznanie NVAF), - badania opublikowane w języku angielskim; - kohortowe, prospektywne lub retrospektywne badania obserwacyjne, dane z rejestrów medycznych.	systemowej. Czas trwania interwencji musiał być dłuższy niż 6 mies., a badania musiały być opublikowane w języku angielskim. Ponadto uwzględniono badania, w których raportowano wyniki będące przedmiotem zainteresowania. 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).
Oceniane interwencje	<u>Oceniane interwencje:</u> NOAC. <u>Komparator:</u> NOAC, WAR.	<u>Oceniane interwencje:</u> NOAC. <u>Komparator:</u> WAR.	<u>Oceniane interwencje:</u> NOAC - rywaroksaban. <u>Komparator:</u> NOAC - apiksaban.	<u>Oceniane interwencje:</u> DOAC – w tym apiksaban, dabigatran, rywaroksaban.
Oceniane punkty końcowe	<u>Główne:</u> - skuteczność: złożony punkt końcowy: udar mózgu lub zatorowość systemowa; - bezpieczeństwo: poważne krwawienie. <u>Pozostałe:</u> <u>skuteczność:</u> - udar niedokrwiniowy; - zatorowość obwodowa, - udar krwotoczny, - zgon z jakiegokolwiek przyczyn, <u>bezpieczeństwo:</u> - krwawienie śródczaszkowe, - poważne krwawienie z przewodu pokarmowego.	<u>Główne:</u> - skuteczność: złożony punkt końcowy: udar mózgu lub zatorowość systemowa; - bezpieczeństwo: poważne krwawienie. <u>Pozostałe:</u> <u>skuteczność:</u> -udar niedokrwiniowy; -udar krwotoczny; - zgon z jakiegokolwiek przyczyn; - zawał mięśnia sercowego; <u>bezpieczeństwo:</u> -klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie; -krwawienie z przewodu pokarmowego.	<u>Główne:</u> - udar/ zatorowość obwodowa; - poważne krwawienia. <u>Pozostałe:</u> - udar niedokrwiniowy; - udar krwotoczny.	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).

Metody badania	<u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT: RoB</u> <u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT: ROBINS-I.</u> <u>Ocena ryzyka błędu publikacji przeprowadzona w oparciu o: test Begga i test Eggera.</u> <u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u> - zgodnie z wytycznymi <i>Cochrane Handbook of Systematic Reviews</i> i <i>PRISMA</i>. 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.	<u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT: RoB</u> <u>Metody przeprowadzenia NMA: 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.</u> 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.	<u>Ocena błędu dla meta-analiz sieciowych: NICE Decision Support Unit</u> <u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT: AHRQ.</u> <u>Ocena ryzyka błędu publikacji: bd.</u> <u>Metody przeprowadzenia meta-analizy: zgodnie z wytycznymi PRISMA.</u> W opracowaniu zestawiono wyniki opublikowanych już meta-analiz.	<u>Ocena błędu dla meta-analiz sieciowych: RoB2.</u> <u>Ocena ryzyka błędu publikacji: funnel plot (wykresy lejkowe)</u> <u>Metody przeprowadzenia meta-analizy: zgodnie z wytycznymi PRISMA.</u>
	Badania włączone/ wykluczone Do meta-analizy badań RCT (60 292 pacjentów) włączono następujące badania: -ARISTOTLE (API vs WAR) -ENGAGE AF-TII 48 (EDO vs WAR) -ROCKET AF (RYW vs WAR) -J-ROCKET-AF (RYW vs WAR) -Mao i wsp. 2014 (RYW vs WAR) -RE-LY (DAB vs WAR) -Duraes i wsp. 2016 (DAB vs WAR) Ponadto włączono 29 badań obserwacyjnych (1 164 821 pacjentów).	18 badań randomizowanych, do meta-analizy sieciowej włączono 9 badań RCT: -PETRO (DAB vs WAR) -RE-LY (DAB vs WAR) -NCT01136408 (DAB vs WAR) -Weitz 2010 (EDO vs WAR) -ROCKET AF (RYW vs WAR) -ARISTOTLE (API vs WAR) -ARISTOTLE-J (API vs WAR) -Chung 2011 (EDO vs WAR) -ENGAGE AF-TII 48 (EDO vs WAR)	Do niniejszego opracowania włączono 21 badań wtórnych meta-analizą opartą na danych z badań RCT 5 obserwacyjnych badań kohortowych spełniło kryteria włączenia do niniejszego opracowania.	Zidentyfikowano 11 badań randomizowanych, które włączono do przeglądu, w tym 3 badania dla apiksabanu: -ARISTOTLE (API vs WAR) - AXADIA-AFNET 8 (API vs WAR) - RENAL-AF (API vs WAR). W większości badań uczestniczyli pacjenci z NVAF.
Ocena w skali AMSTAR 2	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Niska	Niska

AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality; **PRISMA** - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; **RoB2** – Narzędzie The Cochrane Risk of Bias v.2; **ROBINS-I** - Risk Of Bias in Non-randomised Studies of Interventions

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka opracowań wtórnych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Porównania bezpośrednie i pośrednie w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych

Publikacja	Chan 2024	Bortman 2023	Archontakis-Barakakis 2022	Mamas 2022
Cel przeglądu	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) i	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa oraz właściwości farmakologicznych doustnych leków	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC)	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) -

	antagonisty witaminy K - warfaryny, stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z NVAF w rzeczywistej praktyce klinicznej.	przeciwwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC), stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z NVAF.	względem siebie oraz w porównaniu do antagonistów witaminy K, stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z NVAF.	rywaroksabanu oraz apiksabanu, stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z NVAF.
Kryteria włączenia badań	- 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 NVAF (w przypadku populacji mieszanej wymagane było, aby ≥90% chorych miało rozpoznanie NVAF); - badania porównujące co najmniej 2 leki NOAC; - badania opublikowane w okresie od stycznia 2019 roku do czerwca 2022 roku.	- meta-analizy obejmujące kohortowe badania oparte na wynikach z rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z NVAF; - badania opublikowane od 2011 roku.	- retrospektywne lub prospektywne badania obserwacyjne, w których porównywano NOAC z antagonistami witaminy K lub porównywano różne NOAC względem siebie, - badania, w których analizowano co najmniej 1 z 3 punktów końcowych: udar niedokrwienny lub incydent zakrzepowo-zatorowy/udar lub krwotok śródczaszkowy, - badania, w których analizowano parametr HR (ang. <i>Hazard Ratio</i>).	- badania obserwacyjne oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których porównywano efekty stosowania rywaroksabanu i apiksabanu u dorosłych pacjentów z NVAF; - badania, w których oceniano ryzyko wystąpienia udaru/zatorowości obwodowej lub poważnych krwawień; - badania zawierające dane o zastosowaniu niższych (lub dostosowanych) dawek lub zawierające analizę wrażliwości; - 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>); - badania opublikowane w języku angielskim.
Oceniane interwencje	<u>Oceniane interwencje:</u> NOAC. <u>Komparator:</u> antagonistą witaminy K tj. WAR.	<u>Oceniane interwencje:</u> NOAC. <u>Komparator:</u> NOAC, antagoniści witaminy K, w tym WAR.	<u>Oceniane interwencje:</u> NOAC. <u>Komparator:</u> NOAC, antagoniści witaminy K, w tym warfaryna.	<u>Oceniane interwencje:</u> NOAC - rywaroksaban. <u>Komparator:</u> NOAC - apiksaban.
Oceniane punkty końcowe	- poważne krwawienia; - udar niedokrwienny; - zawał mięśnia sercowego; - krwotok śródczaszkowy; - zgon z jakiegokolwiek przyczyn.	- incydenty zakrzepowo-zatorowe; - udar niedokrwienny; - zawał mięśnia sercowego; - zatorowość obwodowa; - poważne krwawienia; - krwotok śródczaszkowy; - krwawienie z przewodu pokarmowego; - udar krwotoczny; - jakiegokolwiek krwawienie niezależnie od przyczyny; - udar niezależnie od przyczyny; - zgon niezależnie od przyczyny.	<u>Główne:</u> - udar niedokrwienny. <u>Pozostałe:</u> - incydenty zakrzepowo-zatorowe/udar; - krwotok śródczaszkowy.	- udar/ zatorowość obwodowa; - poważne krwawienia; - udar niedokrwienny; - udar krwotoczny; - krwawienie z przewodu pokarmowego.
Metody badania	<u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT:</u> ROBINS-I. <u>Ocena ryzyka błędu publikacji:</u> test Eggera oraz wykres lejkowy (<i>network funnel plot</i>). <u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u> zgodnie z wytycznymi PRISMA W meta-analizie sieciowej została wykorzystana metoda odwróconej	<u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT:</u> Dourus 2019: ROBINS-I. Deitelzweig 2017: AHCQR Risk of Bias Assessment tool. Chan 2019: brak danych. <u>Ocena ryzyka błędu publikacji:</u> brak danych. <u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u> W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki innych	<u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT:</u> ROBINS-I. <u>Ocena ryzyka błędu publikacji:</u> test Eggera oraz wykres lejkowy (<i>funnel plot</i>). <u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u> zgodnie z wytycznymi Cochrane Handbook of Systematic Reviews i PRISMA.	<u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT:</u> AHCQR Risk of Bias Assessment tool. <u>Ocena ryzyka błędu publikacji:</u> brak danych. <u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u> zgodnie z wytycznymi PRISMA Meta-analizę przeprowadzono metodą odwróconej wariancji i z zastosowaniem efektów

	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> . Wyniki przeprowadzonych porównań w ramach meta-analizy dla badanych punktów końcowych przedstawiono w postaci parametru HR oraz 95% CI. W ocenie heterogeniczności wykorzystano statystykę chi-kwadrat oraz τ^2 z wartością progową dla istotnej statystycznej heterogeniczności $p < 0,01$.	zidentyfikowanych opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z meta-analizą.	Wyniki przeprowadzonych porównań dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w postaci parametru HR z 95% CI. Do oceny heterogeniczności wyników w badaniach wykorzystano statystykę Higgins I^2 ($I^2 > 75\%$ wskazywało na istotną heterogeniczność) i metodę efektów losowych (ang. <i>random effects model</i>).	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 z 95% CI.
Badania włączone	Do meta-analizy sieciowej włączono 10 badań obserwacyjnych opisanych w 11 publikacjach.	W niniejszym opracowaniu wtórnym uwzględniono wyniki z publikacji: Deitelzweig 2017: przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową obejmującą dane z 11 badań obserwacyjnych (prospektywnych, retrospektywnych, kohortowych, kliniczno-kontrolnych). Douros 2019: przegląd systematyczny z meta-analizą obejmującą 25 badań obserwacyjnych (kohortowych, kliniczno-kontrolnych). Chan 2019; przegląd systematyczny z meta-analizą obejmującą 18 badań obserwacyjnych.	92 badania spełniły kryteria włączenia i zostały włączone do jakościowej i ilościowej analizy. Ww. badania uwzględniały ponad 4 000 000 pacjentów.	Do meta-analizy włączono ostatecznie 13 publikacji dotyczących 10 retrospektywnych badań obserwacyjnych uwzględniających łącznie 592 772 pacjentów, w których 311 759 otrzymywało RYW, a 281 013 – API.
Ocena w skali AMSTAR 2	NISKA	NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality; HR – hazard ratio; MOOSE - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses oraz Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology; NOS - Newcastle-Ottawa Scale; OR - Odds Ratio; PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; RoB2 – Narzędzie The Cochrane Risk of Bias v.2; ROBINS-I - Risk Of Bias in Non-randomised Studies of Interventions; RR – relative risk

Tabela 9. Skrótowa charakterystyka opracowań wtórnych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Porównania bezpośrednie i pośrednie w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych (c.d.)

Publikacja	Buckley 2022	Liu 2021	Zhu 2021	Menichelli 2021
Cel przeglądu	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.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC), stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z NVAF.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC), stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z NVAF.	Porównanie bezpieczeństwa, a także skuteczności doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC), stosowanych w celu profilaktyki udaru w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków.
Kryteria włączenia badań	- badania obejmujące pacjentów w wieku ≥ 18 lat z migotaniem przedsionków, klasyfikujących się do stosowania apiksabanu w celu prewencji udaru; - badania randomizowane oraz nierandomizowane,	- badania kliniczne, kohortowe oraz kliniczno-kontrolne obejmujące pacjentów z NVAF; - badania bezpośrednio porównujące efekty działania NOAC (rywaroksabanu, dabigatranu, apiksabanu lub/i edoksabanu),	- pacjenci w wieku ≥ 18 lat z NVAF; - obserwacyjne badania kohortowe porównujące efektywność kliniczną NOAC (rywaroksabanu, dabigatranu, apiksabanu lub/i edoksabanu);	- kohortowe badania obserwacyjne opublikowane w języku angielskim, w których porównywano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania NOAC u chorych z migotaniem

	badania typu <i>pre-post</i> , w których porównywano apiksaban względem innych NOAC lub antagonistów witaminy K - brak ograniczeń odnośnie języka publikacji.	dabigatranu oraz apiksabanu) w zakresie ryzyka wystąpienia udaru, krwawień lub zgonu, - badania w postaci pełnych tekstów opublikowane w języku angielskim.	- 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]).	przedsionków.
Oceniane interwencje	<u>Oceniane interwencje:</u> NOAC - API. <u>Komparator:</u> NOAC, antagoniści witaminy K, w tym WAR.	<u>Oceniane interwencje:</u> NOAC. <u>Komparator:</u> NOAC.	<u>Oceniane interwencje:</u> NOAC. <u>Komparator:</u> NOAC.	<u>Oceniane interwencje:</u> NOAC. <u>Komparator:</u> NOAC.
Oceniane punkty końcowe	<u>Główne:</u> - udar lub jakiegokolwiek incydent zakrzepowo-zatorowy (udar/ zatorowość obwodowa), - zgon z jakiegokolwiek przyczyn; - poważne krwawienia. <u>Pozostałe:</u> - krwotok śródczaszkowy; - udar niedokrwienny.	- zgon z jakiegokolwiek przyczyn; - udar niedokrwienny; - udar krwotoczny; - udar/ zatorowość obwodowa; - poważne krwawienia; - krwawienie z przewodu pokarmowego; - krwawienie śródczaszkowe; - mniejsze krwawienia.	<u>Główne:</u> - udar lub zatorowość obwodowa; - poważne krwawienia. <u>Pozostałe:</u> - udar niedokrwienny; - zgon z jakiegokolwiek przyczyn; - krwawienie śródczaszkowe; - krwawienie z przewodu pokarmowego.	<u>Główne:</u> - jakiegokolwiek krwawienia; - poważne krwawienia; - krwawienie z przewodu pokarmowego; - krwotok śródczaszkowy; - udar krwotoczny. <u>Pozostałe:</u> - udar niedokrwienny; - zatorowość systemowa; - udar/ zatorowość obwodowa; - zawał mięśnia sercowego; - zgon z jakiegokolwiek przyczyn.
Metody badania	<u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań RCT:</u> RoB2. <u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT:</u> ROBINS-I. <u>Ocena ryzyka błędu publikacji:</u> brak danych. <u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u> zgodnie z wytycznymi PRISMA Meta-analizę przeprowadzono metodą <i>Mantel-Haenszel</i> . Wyniki przeprowadzonych porównań dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w postaci parametru RR z 95% CI. W analizie heterogeniczności wykorzystano statystykę Higginsa - I ² .	<u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT:</u> NOS <u>Ocena ryzyka błędu publikacji:</u> brak danych. <u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u> zgodnie z wytycznymi MOOSE. Meta-analizę przeprowadzono metodą <i>Mantel-Haenszel</i> . Wyniki przeprowadzonych porównań dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w postaci parametru OR oraz adjustowanego parametru HR z 95% CI. W analizie heterogeniczności wykorzystano statystykę I ² oraz wartość p dla statystyki Q.	<u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT:</u> NOS <u>Ocena ryzyka błędu publikacji:</u> <i>Egger and Begg test</i> . <u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u> zgodnie z wytycznymi <i>Cochrane Handbook of Systematic Reviews</i> i <i>PRISMA</i> 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 z 95% CI. W analizie heterogeniczności wykorzystano statystykę Q Cochrane'a oraz I ² .	<u>Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań non-RCT:</u> NOS. <u>Ocena ryzyka błędu publikacji:</u> <i>Egger's linear regression test</i> oraz wykres lejkowy (ang. <i>funnel plot</i>). <u>Metody przeprowadzenia meta-analizy:</u> zgodnie z wytycznymi <i>PRISMA</i> 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 z 95% CI. W analizie heterogeniczności wykorzystano statystykę I ² oraz wartości p.
Badania włączone	Ostatecznie w przeglądzie uwzględniono 67 badań, a 38 włączono do meta-	29 badań obserwacyjnych poddanych ocenie na podstawie pełnych tekstów	17 retrospektywnych badań kohortowych zostało	Do meta-analizy włączono 21 badań kohortowych zawierających dane

	analizy, w tym 2 badania RCT, 2 prospektywne badania kohortowe oraz 63 retrospektywne badania kohortowe. Badania RCT włączone do przeglądu dotyczyły stosowania API, nie uwzględniono badań randomizowanych, w których podawany byłby RYW. W opracowaniu nie wyodrębniono wyników dla badań RCT.	zostało włączonych do ilościowej meta-analizy. Porównanie RYW z DAB przeprowadzono w 28 badaniach obejmujących łącznie 705 130 pacjentów. Porównanie API z RYW przeprowadzono w 23 badaniach obejmujących łącznie 470 763 pacjentów.	włączonych do meta-analizy.	dotyczące bezpieczeństwa stosowania NOAC oraz 13 badań porównujących skuteczność kliniczną NOAC. Łącznie analizowano dane pochodzące od 605 771 pacjentów, z których 251 039 stosowało RYW, 225 807 DAB, a 128 925 – API.
Ocena w skali AMSTAR 2	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	WYSOKA	NISKA

HR – hazard ratio; **MOOSE** - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses oraz Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology; **NOS** - Newcastle-Ottawa Scale; **OR** - Odds Ratio; **PRISMA** - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; **RoB2** – Narzędzie The Cochrane Risk of Bias v.2; **ROBINS-I** - Risk Of Bias in Non-randomised Studies of Interventions; **RR** – relative risk

Charakterystyka pierwotnych badań efektywności praktycznej znajduje się w rozdz. 3.4. uzupełnienia analizy klinicznej wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena jakości opracowań wtórnych

W AKL wnioskodawcy jakość oceny opracowań wtórnych przeprowadzono przy użyciu narzędzia AMSTAR 2.

Szczegółowy opis skali AMSTAR 2 znajduje się w rozdziale 13.11 AKL wnioskodawcy. Szczegółowa ocena metodologii włączonych opracowań wtórnych znajduje się w rozdziale 13.10. AKL wnioskodawcy.

Do opracowań:

- wysokiej wiarygodności zaliczono Zhu 2021
- niskiej wiarygodności zaliczono: Hill 2020, Mai 2025, Chan 2024, Bortman 2022, Archontakis-Barakakis 2022, Buckley 2022, Menichelli 2021, Wang 2023, Silverio 2021, Zhao 2025, Tasi 2022, Zhang 2024.
- krytycznie niskiej wiarygodności zaliczono: Zhang 2021, Antza 2019, Mamas 2022, Liu 2021, Lin 2023, Deng 2020, Jin 2020 i Jin 2021, Liu 2023, Ma 2023, Lv 2022, Xu 2023, Fong 2023, Archontakis-Barakakis 2022b, Ning 2024.

Ogólna jakość większości uwzględnionych w analizie dowodów była niska lub krytycznie niska, co uniemożliwia formułowanie silnych zaleceń klinicznych.

Należy odnotować, że przegląd o najwyższej wiarygodności, tj. Zhu 2021 obejmował wyszukiwanie do maja 2020 r., czyli nie stanowi najbardziej aktualnego przeglądu, a ponadto uwzględniał jedynie badania obserwacyjne.

Ocena jakości badań pierwotnych

Badania obserwacyjne oceniono z zastosowaniem skali NOS, jej opis przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 13.11. Poza badaniem Talmor-Barkan 2022 ocenionym jako badanie średniej wiarygodności, pozostałe badania oceniono na niskiej wiarygodności (Tanoğlu 2025, Kocabaş 2025, Dawwas 2025, Chun 2024, Shurrab 2024, Ingason 2023, Jakska 2022, Atreja 2025, Aoki 2025, Grymonprez 2023, Lau 2023, Khan 2023, Yilmaz 2022). Nie przedstawiono szczegółowej oceny badań.

Badanie randomizowane Yoshimura 2017 analizowano z użyciem narzędzia RoB2 oceniającym ryzyko błędu systematycznego w badaniu, gdzie w ogólnej ocenie stwierdzono istnienie pewnych zastrzeżeń.

Wnioskodawca odnalazł jedno badanie RCT porównujące te dwa leki (Yoshimura 2017), ale nie zostało ono ostatecznie uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy. Wyniki tego badania zamieszczono w aneksie do AKL wnioskodawcy. 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.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Podstawowe ograniczenia zidentyfikowanych danych klinicznych apiksabanu w rozpatrywanej populacji:

- brak badań randomizowanych pozwalających na bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej apiksabanu względem 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 meta-analiz i meta-analiz sieciowych, w oparciu o które, przeprowadzono porównanie efektywności klinicznej apiksabanu vs dabigatran i rywaroksaban:

- głównym ograniczeniem zidentyfikowanych meta-analiz było zidentyfikowanie niewielkiej liczby badań RCT, w oparciu o które przeprowadzono porównania - podstawą wszystkich zidentyfikowanych opracowań były trzy kluczowe badania III fazy, w których rywaroksaban, dabigatran 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, w oparciu o które, przeprowadzono porównanie efektywności praktycznej apiksabanu vs dabigatran 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.

Agencja dostrzega wagę ww. ograniczeń, wskazanych przez wnioskodawcę, dodatkowo zwraca uwagę na nw. ograniczenia:

- Wnioskodawca w analizie klinicznej często używa zwrotu „zatorowość obwodowa” zamiast „zatorowość systemowa”; ta ostatnia nazwa jest prawidłowa w świetle wnioskowanego wskazania;
- Nieczytelność przyjętych kryteriów selekcji badań, których opis jest rozmieszczony w różnych rozdziałach AKL;
- Nie przedstawiono analizy jakości pierwotnych badań obserwacyjnych – przedstawiono jedynie wynik końcowy;
- Nierzetelny opis wyników efektywności praktycznej na podstawie badań pierwotnych (uzupełnienie AKL wnioskodawcy) w którym zidentyfikowano liczne błędy, m.in. mylne opisy punktów końcowych, przedstawianie wyników nieadekwatnych do celu analizy, pomijanie opisu wyników i wniosków z porównań, czy niepoprawne interpretacje dla wyników;
- Strategie wyszukiwania dotyczące badań obserwacyjnych zamieszczone w uzupełnieniu analizy klinicznej zawierają błędy, tj. pominięto jeden z komparatorów – rywaroksaban – co mogło skutkować pominięciem badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (rozdz. 3.3. tab. 14 w AK wnioskodawcy).
- W AKL wnioskodawcy nie uwzględniono wyników badania NAXOS, które wykorzystano jako źródło danych w AE wnioskodawcy

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii nieprzedstawionych w niniejszej AWA znajdują się w AKL wnioskodawcy (opracowania wtórne – rozdz. 5. oraz badania pierwotne obserwacyjne – rozdz. 1. uzupełnienia analizy klinicznej wnioskodawcy). Dodatkowo w rozdziale 13.8 przedstawiono wyniki opracowań wtórnych w podziale na subpopulacje, oraz w rozdziale 13.5. wyniki badania Yoshimura 2017.

Wyniki istotnie statystycznie przedstawiono pogrubionym tekstem. Różnice na korzyść apiksabanu zaznaczono kolorem zielonym, natomiast na korzyść komparatora – czerwonym.

Efektywność kliniczna

Opracowania wtórne

Analizę skuteczności klinicznej w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej (SE) u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową oparto na wynikach porównań pośrednich/sieciowych na podstawie opracowań wtórnych Zhang 2021, Antza 2019, Mai 2025. W zakresie punktu końcowego udar mózgu/ SE w żadnym z trzech przeglądów nie wykazano istotnych statystycznie różnic między apiksabanem a komparatorami, zarówno dabigatranem jak i rywaroksabanem. Nie raportowano również istotnych różnic między API a komparatorami w zakresie występowania udaru mózgu (Zhang 2021), zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (Zhang 2021, Mai 2025) oraz korzyści klinicznej netto (Mai 2025 – oceniano na podstawie wystąpienia udaru/SE/MI/zgonu z jakiegokolwiek przyczyny/poważnego krwawienia).

W ocenie występowania zawału mięśnia sercowego w opracowaniu Mai 2025 wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko jego wystąpienia w grupie apiksabanu niż w grupie leczonej dabigatranem (RR=0,63 [0,42; 0,94], p=0,0075), natomiast w porównaniu do rywaroksabanu nie było istotnej różnicy.

Według opracowania Zhang 2021 stosowanie apiksabanu w zestawieniu z rywaroksabanem wiąże się z istotnie statystycznie (3,78 [1,16; 12,31], p<0,05) wyższym ryzykiem wystąpienia SE. W porównaniu z dabigatranem różnica nie była istotna w ocenie tego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna API w porównaniu do komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka – opracowania wtórne z porównaniami pośrednimi

Punkt końcowy	Badanie	API vs DAB		API vs RYW	
		HR [95% CI]*	p*	HR [95% CI]*	p*
Udar mózgu lub zatorowość systemowa	Zhang 2021	0,92 [0,54, 1,57]	>0,05	1,04 [0,83; 1,29]	>0,05
	Antza 2019 [^]	DAB 110 mg: OR 0,87 [0,66; 1,14], DAB 150 mg: OR 1,20 [0,90; 1,60],	DAB 110 mg: >0,05 DAB 150 mg: >0,05	OR = 0,90 [0,70; 1,16],	>0,05
	Mai 2025	RR=1,00 [0,59; 1,68]	>0,05	RYW vs API RR=0,80 [0,50; 1,29]	>0,05
Udar mózgu	Zhang 2021	1,23 [0,92, 1,67]	>0,05	1,14 [0,64; 2,05]	>0,05
Zatorowość systemowa	Zhang 2021	1,02 [0,37, 2,86]	>0,05	3,78 [1,16; 12,31]	<0,05
Zgon z jakichkolwiek przyczyn	Zhang 2021	0,91 [0,72, 1,17]	>0,05	1,03 [0,83; 1,28]	>0,05
	Mai 2025	DAB vs API 0,99 [0,86; 1,15]	>0,05	RYW vs API 0,93 [0,76; 1,12]	>0,05
Zawał serca	Mai 2025	RR=0,63 [0,42; 0,94]	0,0075	RYW vs API RR=0,94 [0,64; 1,06]	>0,05
Korzyść kliniczna netto (udar/SE/MI/zgon z jakiegokolwiek przyczyny/poważne krwawienia)	Mai 2025	0,96 [0,85; 1,08]	>0,05	RYW vs API 0,89 [0,78; 1,02]	>0,05

*wartości przedstawione w referencji. [^] API w dawce 5 mg 2 x dziennie, RYW w dawce 20 mg 1x dziennie, DAB – 2x dziennie

W opracowaniu Hill 2020 będącym przeglądem systematycznym meta-analiz sieciowych (NMA) opartych na wynikach badań RCT dla porównania API vs RYW w żadnym z raportowanych badań NMA nie wykazano istotnych różnic między interwencjami, zarówno w zakresie udaru niedokrwinnego jak i udaru lub zatorowości systemowej.

Tabela 11. Skuteczność kliniczna apiksabanu w porównaniu do komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka – wyniki przeglądu meta-analiz sieciowych [Hill 2020]

Punkt końcowy/ NMA	API vs RYW		API vs DAB
	HR/OR/RR [95% CI]*	p*	HR/OR/RR [95% CI]*
Udar lub zatorowość systemowa			
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	–
Udar niedokrwieny			
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	–
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. Badania uwzględnione w NMA: rywaroksaban 20 mg, apiksaban 5 mg, jeśli nie wskazano inaczej.

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

Wyniki dotyczące analizy rankingów ocenianych interwencji lekowych przedstawiono w analizie wnioskodawcy w rozdz. 5.1.

Efektywność praktyczna

Opracowania wtórne

W porównaniu apiksabanu z dabigatranem istotną przewagę apiksabanu raportowano w przypadku:

- ryzyka wystąpienia udaru mózgu lub SE – w dwóch z pięciu opracowań oceniających ten punkt końcowy, tj. Buckley 2022 (RR=0,84 [0,74; 0,95]) i Liu 2021 (OR=0,91 [0,83; 0,99]);
- ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego w czterech z siedmiu analiz, tj. Archontakis-Barakakis 2022 (HR=0,82 [0,68; 0,99]), Buckley 2022 (RR=0,83 [0,70; 0,97]), Liu 2021 (OR=0,91 [0,83; 0,99]) i Menichelli 2021 (*pair-wise* HR=1,6 [1,1; 2,2]; NMA HR=1,6 [1,2; 2,0]).

W odniesieniu do ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w jednym z siedmiu opracowań wynik wskazywał na wyższe ryzyko wystąpienia zgonu w grupie leczonej apiksabanem (Liu 2021 OR=1,07 [1,01; 1,14]).

Nie wykazano istotnych różnic API vs DAB w odniesieniu udaru mózgu (jedno opracowanie), zatorowości systemowej (dwa opracowania) oraz zawału mięśnia sercowego (dwa opracowania).

W porównaniu apiksabanu z rywaroksabanem różnice istotne na korzyść apiksabanu raportowano w przypadku:

- ryzyka wystąpienia udaru mózgu lub SE – w czterech z sześciu opracowań oceniających ten punkt końcowy, tj. Zhang 2021 (HR=0,87 [0,78; 0,97]), Liu 2021 (OR=0,89 [0,82; 0,96]), Menichelli 2021 (NMA RYW vs API – HR=1,40 [1,00; 1,80], porównanie *pair-wise*, brak IS) oraz Mamas 2022 (adjustowana meta regresja HR=0,88 [0,81; 0,95])
- ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego w trzech z ośmiu analiz, tj. Buckley 2022 (RR = 0,75 [0,58; 0,98]), Liu 2021 (OR=0,71 [0,65; 0,78]) i Menichelli 2021 (*pair-wise*, brak IS; NMA HR=1,30 [1,00; 1,60]);
- ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w trzech z pięciu analiz – Zhang 2021 (HR=0,87 [0,82; 0,92]), Buckley 2022 (RR=0,83 [0,71; 0,96]), Liu 2021 (OR=0,80 [0,75; 0,85]).

Nie wykazano istotnych różnic API vs RYW w odniesieniu do udaru mózgu (jedno opracowanie), zatorowości systemowej (dwa opracowania) oraz zawału mięśnia sercowego (dwa opracowania).

Tabela 12. Efektywność praktyczna kliniczna API w porównaniu do komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAf, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka – opracowania wtórne

Punkt końcowy	Badanie	API vs DAB		API vs RYW	
		HR [95% CI]*	p*	HR [95% CI]*	p*
Udar mózgu lub zatorowość systemowa	Zhang 2021	0,88 [0,72; 1,07]	>0,05	0,87 [0,78; 0,97]	<0,05
	Buckley 2022	RR = 0,84 [0,74; 0,95]	0,006	RR = 0,90 [0,78; 1,03]	0,11
	Liu 2021	OR = 0,91 [0,83; 0,99]	<0,05	OR = 0,89 [0,82; 0,96]	<0,05
	Zhu 2021	0,84 [0,56; 1,28]	0,43	0,83 [0,67; 1,04]	0,11
	Menichelli 2021 (udar niedokrwieny)	1,5 [1,0; 2,2] ^{&} 1,3 [0,98; 1,8] [#]	≥0,05 >0,05	RYW vs API 1,30 [0,90; 1,80] ^{&} 1,40 [1,00; 1,80][#]	>0,05 <0,05
	Mamas 2022	-	-	0,88 [0,81; 0,95][^] 0,90 [0,81; 1,01] ^{^^}	<0,001 0,08
Udar mózgu	Zhang 2021	0,93 [0,62; 1,41]	>0,05	0,86 [0,66; 1,14]	>0,05
Udar niedokrwieny	Chan 2024	0,80 [0,62; 1,04]	>0,05	0,77 [0,59; 1,00]	0,05
	Bortman 2023 (Douro)	0,94 [0,82; 1,09]	>0,05	1,07 [0,93; 1,23]	>0,05
	Archontakis-Barakakis 2022*	0,82 [0,68; 0,99]	>0,05	0,90 [0,80; 1,02]	>0,05
	Buckley 2022	RR = 0,83 [0,70; 0,97]	0,02	RR = 0,75 [0,58; 0,98]	0,04
	Liu 2021	OR = 0,91 [0,83; 0,99]	<0,05	OR = 0,71 [0,65; 0,78]	<0,05
	Zhu 2021	0,95 [0,82; 1,09]	0,47	0,95 [0,83; 1,08]	0,40
	Menichelli 2021	DAB vs API 1,6 [1,1; 2,2]^{&} 1,6 [1,2; 2,0][#]	<0,05 <0,05	RYW vs API 1,30 [0,93; 1,70] ^{&} 1,30 [1,00; 1,60][#]	>0,05 <0,05
	Mamas 2022	-	-	0,96 [0,84; 1,10] ^{&}	0,60
Zatorowość systemowa	Zhang 2021	1,08 [0,94; 1,25]	>0,05	0,96 [0,67; 1,37]	>0,05
	Menichelli 2021	1,6 [0,20; 12] ^{&} 1,5 [0,42; 5,4] [#]	>0,05 >0,05	RYW vs API 1,20 [0,17; 8,30] ^{&} 1,20 [0,37; 4,30] [#]	>0,05

Punkt końcowy	Badanie	API vs DAB		API vs RYW	
		HR [95% CI]*	p*	HR [95% CI]*	p*
Zgon z jakiegokolwiek przyczyn	Zhang 2021	0,96 [0,86; 1,06]	>0,05	0,87 [0,82; 0,92]	<0,05
	Chan 2024	1,08 [0,71; 1,64]	>0,05	1,08 [0,71; 1,64]	>0,05
	Bortman 2023 (Douro)	1,00 [0,85; 1,19]	>0,05	-	-
	Buckley 2022	RR = 1,00 [0,82; 1,22]	>0,05	RR = 0,83 [0,71; 0,96]	0,02
	Liu 2021	OR = 1,07 [1,01; 1,14]	<0,05	OR = 0,80 [0,75; 0,85]	<0,05
	Zhu 2021	0,92 [0,82; 1,03]	0,14	-	-
	Menichelli 2021	1,0 [0,46; 2,4] [§] 1,0 [0,65; 1,6] [#]	>0,05 >0,05	RYW vs API 1,20 [0,74; 2,00] [§]	>0,05
Zawał mięśnia sercowego	Chan 2024	0,86 [0,39; 1,90]	>0,05	0,87 [0,36; 1,95]	>0,05
	Menichelli 2021 (ostra MI)	1,3 [0,37; 4,6] [§] 1,1 [0,61; 2,1] [#]	>0,05 >0,05	RYW vs API 0,95 [0,50; 1,80] [§]	>0,05

*wartości przedstawione w referencji. * łącznie dla zastosowanych dawek § porównanie typu *pair-wise*. # meta-analiza sieciowa. ^ adjustowana meta-regresja; ^^ nieadjustowana meta-analiza;

W opracowaniu Hill 2020 dla porównania API vs RYW w jednym z trzech raportowanych badań obserwacyjnych wskazano na istotne różnice między interwencjami na korzyść apiksabanu w odniesieniu do wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej, oraz w jednym z dwóch badań wykazano istotną przewagę apiksabanu w odniesieniu do wystąpienia udaru niedokrwinnego.

Tabela 13. Skuteczność praktyczna apiksabanu z komparatorami w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVA – wyniki zidentyfikowanych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej [Hill 2020]

Punkt końcowy / badanie	API vs RYW		API vs DAB
	HR [95%CI]*	p*	HROR/RR [95%CI]*
Udar lub zatorowość systemowa			
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	–
Udar niedokrwenny			
Noseworthy 2016	1,27 [0,73; 2,23]	>0,05	–
Deitelzweig 2017	0,67 [0,49; 0,92]	<0,05	–

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 (≥65 lat).

Pierwotne badania obserwacyjne

W pierwotnych badaniach obserwacyjnych w zakresie skuteczności wykazano:

- W badaniach porównujących API z RYW dla punktów końcowych:
 - Udar – różnice na korzyść API w badaniu Dawwas 2023, natomiast w pozostałych trzech badaniach oceniających ten punkt końcowy różnice nie były IS;
 - Udar niedokrwenny – różnice na korzyść API w badaniu Atreja 2025; różnice na korzyść komparatora w badaniu Talmor-Barkan 2022; w dwóch badaniach różnice nie były IS;
 - Zatorowość systemowa – różnice na korzyść API w badaniu Atreja 2025, w trzech różnice nie były IS;
 - Udar lub SE – różnice na korzyść API w badaniach Atreja 2025 i Dawwas 2023, a w trzech różnice nie były IS;
 - Zgon z jakiegokolwiek przyczyny – różnice na korzyść komparatora w badaniach Kocabaş 2025 i Talmor-Barkan 2022, a w pozostałych pięciu różnice nie były IS;
 - Zawał mięśnia sercowego – różnice w żadnym z sześciu badań nie były IS.
- W badaniach porównujących API z DAB dla punktów końcowych:
 - Udar – różnice w żadnym z dwóch badań oceniających ten punkt końcowy nie były IS;

- Udar niedokrwienny – różnice na korzyść API w badaniu Atreja 2025; w trzech badaniach różnice nie były IS;
- Zatorowość systemowa – różnice w żadnym z trzech badań oceniających ten punkt końcowy nie były IS;
- Udar lub SE – różnice na korzyść API w badaniu Atreja 2025, a w trzech różnice nie były IS;
- Zgon z jakiegokolwiek przyczyny – różnice w żadnym z czterech badań oceniających ten punkt końcowy nie były IS;
- Zawał mięśnia sercowego – różnice w żadnym z trzech badań oceniających ten punkt końcowy nie były IS.

W badaniu Lip 2026 w którym oceniano wpływ zmiany przyjmowanego leku na ryzyko wystąpienia udaru lub zatorowości systemowej wykazano, że ryzyko udaru/SE było podobne niezależnie od tego, czy pacjenci zmieniali przyjmowany lek, czy kontynuowali dotychczasowy.

Szczegółowe wyniki badań obserwacyjnych przedstawiono w rozdz. 1. oraz 3.1. uzupełnienia analizy klinicznej wnioskodawcy.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Opracowania wtórne badań RCT

W porównaniu apiksabanu z dabigatranem istotną przewagę apiksabanu raportowano w przypadku:

- ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia – w opracowaniu Zhang 2021 (HR=0,74 [0,61; 0,91]), oraz w badaniu Antza 2019, ale tylko w porównaniu z DAB w dawce 150 mg (OR=0,75 [0,61; 0,92]);
- do ryzyka poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego – w opracowaniu Zhang 2021 (HR=0,59 [0,42; 0,83]).

Nie wykazano istotnych różnic API vs DAB w odniesieniu do poważnego krwawienia w porównaniu z DAB w dawce 110 mg w opracowaniu Antza 2019 oraz w opracowaniu Mai 2025, oraz w odniesieniu do poważnego krwotoku śródczaszkowego (Zhang 2021).

W porównaniu apiksabanu z rywaroksabanem różnice istotne na korzyść apiksabanu raportowano w przypadku:

- poważnego krwawienia – w opracowaniu Zhang 2021 (HR=0,66 [0,56; 0,77]) oraz opracowaniu Antza 2019 (OR=0,68 [0,55; 0,83]);
- poważnego krwotoku śródczaszkowego w opracowaniu Zhang 2021 (HR=0,50 [0,30; 0,82]).

Nie wykazano istotnych różnic API vs RYW w odniesieniu do poważnego krwawienia w opracowaniu Mai 2025, oraz w odniesieniu do poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego (Zhang 2021).

Tabela 14. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka – meta-analizy z porównaniami pośrednimi

Punkt końcowy	Badanie	API vs DAB		API vs RYW	
		HR (95%CI)*	p*	HR (95%CI)*	p*
Poważne krwawienia	Zhang 2021	0,74 [0,61; 0,91]	<0,05	0,66 [0,56; 0,77]	<0,05
	Antza 2019	DAB 110 mg OR = 0,87 [0,70; 1,07] DAB 150 mg OR= 0,75 [0,61; 0,92]	DAB 110 mg: >0,05 DAB 150 mg: <0,05	OR = 0,68 [0,55; 0,83]	<0,05
	Mai 2025	0,98 [0,34; 2,80]	>0,05	RYW vs API 0,93 [0,42; 2,04]	>0,05
Poważny krwotok śródczaszkowy	Zhang 2021	1,05 [0,63; 1,76]	>0,05	0,50 [0,30; 0,82]	<0,05
Poważne krwawienie z przew. pokarmowego	Zhang 2021	0,59 [0,42; 0,83]	<0,05	0,67 [0,23; 1,91]	>0,05

*wartości przedstawione w referencji.

W opracowaniu Hill 2020 dla porównania API vs RYW w żadnym z raportowanych badań NMA nie wskazano na istotne różnice między interwencjami w zakresie wystąpienia udaru krwotocznego. Jednakże w odniesieniu do

ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia istotne różnice ($p < 0,05$) na korzyść stosowania apiksabanu względem rywaroksabanu raportowano w większości badań NMA.

Tabela 15. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu do komparatorów w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAF, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka – wyniki przeglądu meta-analiz sieciowych [Hill 2020]

Punkt końcowy / NMA	API vs RYW		API vs DAB
	HROR/RR [95% CI]*	p*	HROR/RR [95% CI]*
Poważne krwawienia			
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	–
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	–
Udar krwotoczny			
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. Badania uwzględnione w NMA: rywaroksaban 20 mg, apiksaban 5 mg, jeśli nie wskazano inaczej. [^]określone subpopulacje: Sardar 2013, Katsanos 2016 (wcześniejszy udar/przemijający atak niedokrwienny), 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 (≥65 lat).

Wyniki dotyczące analizy rankingów ocenianych interwencji lekowych przedstawiono w analizie wnioskodawcy w rozdz. 5.1.

Opracowania wtórne badań RWE

W porównaniu apiksabanu z dabigatranem istotną przewagę apiksabanu raportowano w przypadku:

- ryzyka wystąpienia poważnego krwotoku w niemal wszystkich analizach (siedmiu z ośmiu analiz oceniających ten punkt końcowy);
- ryzyka wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego we wszystkich czterech opracowaniach raportujących ten punkt końcowy,

- w tym ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego w jednej analizie Zhang 2021 (HR=0,73 [0,65; 0,82]).

Istotne różnice wskazujące na niekorzystny efekt apiksabanu względem dabigatranu raportowano w odniesieniu do:

- ryzyka wystąpienia krwotoku śródczaszkowego w jednym z czterech opracowań – Archontakis-Barakakis 2022 (HR=1,32 [1,03; 1,68]);
- ryzyka wystąpienia krwawienia śródczaszkowego w jednym z trzech opracowań – Zhu 2021 (HR=1,31 [1,09; 1,57]).

Nie wykazano istotnych różnic API vs DAB w odniesieniu do poważnego krwotoku śródczaszkowego (jedna analiza Zhang 2021) oraz udaru krwotocznego (trzy analizy).

W porównaniu apiksabanu z rywaroksabanem różnice istotne na korzyść apiksabanu raportowano w przypadku:

- ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia we wszystkich dziewięciu analizach raportujących ten punkt końcowy;
- ryzyka wystąpienia poważnego krwotoku śródczaszkowego w jednej analizie Zhang 2021 (HR=0,81 [0,70; 0,93]);
- ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia z przewodu pokarmowego w jednej analizie Zhang 2021 (HR=0,56 [0,49; 0,64]);
- ryzyka wystąpienia krwotoku śródczaszkowego w jednej z czterech analiz – Buckley 2022 (HR=0,71 [0,61; 0,84]);
- ryzyka wystąpienia krwawienia śródczaszkowego w dwóch z trzech analiz – Liu 2021 (OR=0,72 [0,59; 0,86]) i Zhu 2021 (HR=0,86 [0,74; 0,98])
- ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego w trzech z pięciu analiz – Buckley 2022 (RR=0,75 [0,58; 0,98]), Menichelli 2021 (RYW vs API, NMA HR=1,80 [1,10; 3,00]; porównanie pair-wise brak IS) i Mamas 2022 (porównanie pair-wise HR=0,78 [0,69; 0,88]);
- ryzyka wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego we wszystkich pięciu opracowaniach w którym oceniano ten punkt końcowy.

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z komparatorami w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków – opracowania wtórne badań obserwacyjnych (porównania bezpośrednie)

Punkt końcowy	Badanie	API vs DAB		API vs RYW	
		HR [95% CI]*	p*	HR [95% CI]*	p*
Poważne krwawienia	Zhang 2021	0,82 [0,74; 0,90]	<0,05	0,62 [0,57; 0,67]	<0,05
	Chan 2024	0,91 [0,71; 1,17]	>0,05	0,67 [0,51; 0,88]	<0,05
	Bortman 2023 (Douro)	0,71 [0,64; 0,78]	<0,05	0,56 [0,48; 0,65]	<0,05
	Bortman 2023 (Deitelzweig)	0,73 [0,61; 0,87]		0,55 [0,46; 0,66]	
	Buckley 2022	RR = 0,79 [0,70; 0,88]	<0,05	RR = 0,61 [0,53; 0,70]	<0,00001
	Liu 2021	OR = 0,70 [0,65; 0,74]	<0,05	OR = 0,56 [0,53; 0,60]	<0,05
	Zhu 2021	0,78 [0,67; 0,90]	<0,05	0,63 [0,54; 0,73]	<0,00001
	Menichelli 2021	DAB vs API 1,3 [1,1; 1,5] ^{&} 1,4 [1,2; 1,6] [#]	<0,05 <0,05	RYW vs API 1,80 [1,60; 2,10] ^{&} 1,80 [1,60; 2,10] [#]	<0,05
	Mamas 2022	–	–	0,62 [0,56; 0,69] ^{&}	<0,00001
Poważny krwotok śródczaszkowy	Zhang 2021	1,16 [0,99; 1,36]	>0,05	0,81 [0,70; 0,93]	<0,05
Poważne krwawienie z przew. pokarmowego	Zhang 2021	0,73 [0,65; 0,82]	<0,05	0,56 [0,49; 0,64]	<0,05
Krwotok śródczaszkowy	Chan 2024	1,35 [0,93; 1,96]	>0,05	0,89 [0,61; 1,29]	>0,05
	Bortman 2023 (Douro)	1,27 [0,98; 1,63]	>0,05	0,80 [0,59; 1,08]	>0,05

Punkt końcowy	Badanie	API vs DAB		API vs RYW	
		HR [95% CI]*	p*	HR [95% CI]*	p*
	Archontakis-Barakakis 2022 *	1,32 [1,03; 1,68]	<0,05	0,89 [0,69; 1,17]	>0,05
	Buckley 2022	RR = 0,98 [0,83; 1,16]	>0,05	0,71 [0,61; 0,84]	<0,0001
Krwawienie śródczaszkowe	Liu 2021	OR = 0,86 [0,70; 1,05]	>0,05	OR = 0,72 [0,59; 0,86]	<0,05
	Zhu 2021	1,31 [1,09; 1,57]	<0,05	0,86 [0,74; 0,98]	0,03
	Menichelli 2021	0,98 [0,63; 1,5] ^{&} 1,0 [0,73; 1,4] [#]	>0,05 >0,05	RYW vs API 1,30 [0,89; 1,90] ^{&} 1,30 [0,95; 1,90] [#]	>0,05
Udar krwotoczny	Bortman 2023 (Douro)	0,82 [0,39; 1,72]	>0,05	0,63 [0,23; 1,71]	>0,05
	Buckley 2022	–	–	RR = 0,75 [0,58; 0,98]	0,04
	Liu 2021	OR = 0,83 [0,63; 1,10]	>0,05	OR = 0,86 [0,63; 1,17]	>0,05
	Menichelli 2021	1,1 [0,50; 2,2] ^{&} 0,98 [0,54; 1,8] [#]	>0,05 >0,05	RYW vs API 1,70 [0,94; 3,10] ^{&} 1,80 [1,10; 3,00][#]	>0,05 <0,05
	Mamas 2022	–	–	0,78 [0,69; 0,88]^{&}	<0,0001
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Bortman 2023 (Douro)	0,59 [0,46; 0,75]	<0,05	0,56 [0,36; 0,86]	<0,05
	Liu 2021	OR = 0,61 [0,54; 0,69]	<0,05	OR = 0,60 [0,53; 0,68]	<0,05
	Zhu 2021	0,60 [0,48; 0,75]	<0,05	0,58 [0,44; 0,77]	0,0002
	Menichelli 2021	DAB vs API 1,5 [1,1; 2,1]^{&} 1,6 [1,3; 2,1][#]	<0,05 <0,05	RYW vs API 2,10 [1,60; 2,70]^{&} 2,00 [1,60; 2,50][#]	<0,05
	Mamas 2022	–	–	0,57 [0,50; 0,64]^{&}	<0,00001

*wartości przedstawione w referencji. * łącznie dla zastosowanych dawek, & porównanie typu *pair-wise*. # meta-analiza sieciowa

W opracowaniu Hill 2020 dla porównania API vs RYW we wszystkich analizowanych badaniach obserwacyjnych raportowano istotne różnice między interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia na korzyść apiksabanu. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego w żadnym z trzech badań nie raportowano istotnych różnic między interwencjami.

Tabela 17. Profil bezpieczeństwa apiksabanu z komparatorami w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAf – wyniki zidentyfikowanych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej [Hill 2020]

Punkt końcowy / badanie	API vs RYW		API vs DAB
	HR [95% CI]*	p*	HROR/RR [95% CI]*
Poważne krwawienia			
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	–
Udar krwotoczny			
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); ##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 (≥65 lat).

Badania obserwacyjne

W pierwotnych badaniach obserwacyjnych w zakresie bezpieczeństwa istotne statystycznie różnice wykazano:

- W badaniach porównujących API z RYW dla punktów końcowych:
 - Poważne krwawienie – różnice na korzyść API w badaniach Shurab 2024, Ingason 2023, Jaks 2022 i Atreja 2025 oraz Grymonprez 2023; w jednym badaniu różnice nie były IS;
 - Krwotok śródczaszkowy – różnice na korzyść API w badaniach Dawwas 2023, Atreja 2025 i Grymonprez 2023, różnice na korzyść komparatora w badaniu Talmor-Barkan 2022, natomiast w trzech badaniach różnice nie były IS;
 - Udar krwotoczny – różnice na korzyść API w badaniu Atreja 2025, natomiast w innym badaniu różnice nie były IS;
 - Krwawienie z przewodu pokarmowego – różnice na korzyść API w badaniach Dawwas 2023, Talmor-Barkan 2022, Atreja 2025, Grymonprez 2023 i Lau 2023; natomiast w pozostałych trzech różnice nie były IS.
- W badaniach porównujących API z DAB dla punktów końcowych
 - Poważne krwawienie – różnice na korzyść API w badaniu Atreja 2025, a w dwóch różnice nie były IS;
 - Krwotok śródczaszkowy – różnice na korzyść komparatora w badaniach Chun 2024 i Atreja 2025, natomiast w czterech pozostałych różnice nie były IS;
 - Udar krwotoczny – różnice na korzyść komparatora w badaniu Atreja 2025, natomiast w innym różnica nie była IS;
 - Krwawienie z przewodu pokarmowego – różnice na korzyść API w badaniach Atreja 2025 oraz Lau 2023, natomiast w czterech różnice nie były IS.

W badaniu Lip 2026 oceniano wpływ zmiany przyjmowanego leku na ryzyko wystąpienia dużych krwawień oraz udaru/SE. W badaniu wykazano, że po epizodzie krwawienia zmiana leczenia z rywaroksabanu na apiksaban wiązała się z niższym ryzykiem poważnych krwawień, natomiast zmiana z apiksabanu na rywaroksaban – z wyższym ryzykiem krwawień, w porównaniu z kontynuacją przyjmowania dotychczasowego leku.

Szczegółowe wyniki badań obserwacyjnych przedstawiono w rozdz. 1. oraz 3.1. uzupełnienia analizy klinicznej wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Wykonano analizę użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis, CUA).

Porównywane interwencje

Jako komparatory dla leku Apixaban Adamed (apiksaban; API) przyjęto rywaroksaban (RYW) i dabigatran (DAB).

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq II$), którzy wymagają zastosowania jednej z analizowanych opcji profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, wynoszący 25 lat.

Model

Wnioskodawca przedstawił model opracowany w programie Microsoft Excel. Wykorzystano opublikowany model dla apiksabanu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu, który dostosowano do warunków polskich. Ponadto zmodyfikowano parametry wejściowe modelu oryginalnego, uwzględniając wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Stanem wejściowym do modelu jest stosowanie wnioskowanej technologii lub komparatorów w stanie „migotanie przedsionków” (AF). Nadzorowano moment wystąpienia uwzględnionych w modelu zdarzeń, ich wpływ na dalsze rokowanie (np. ryzyko zgonu) oraz możliwość zmiany bazowego ryzyka zgonu z upływem czasu, zgodnie z założeniami modelu oryginalnego. Uwzględniono następujące zdarzenia:

- udar niedokrwienności (IS),
- udar krwotoczny (HS),
- zawał mięśnia sercowego (MI),
- zatorowość ogólnoustrojowa (SE),
- inne krwawienie wewnątrzczaszkowe (oICH),
- inne poważne krwawienie (oMB),
- inne niż poważne, istotne klinicznie krwawienie (B),
- hospitalizację z pozostałych zdarzeń sercowo-naczyniowych (H).

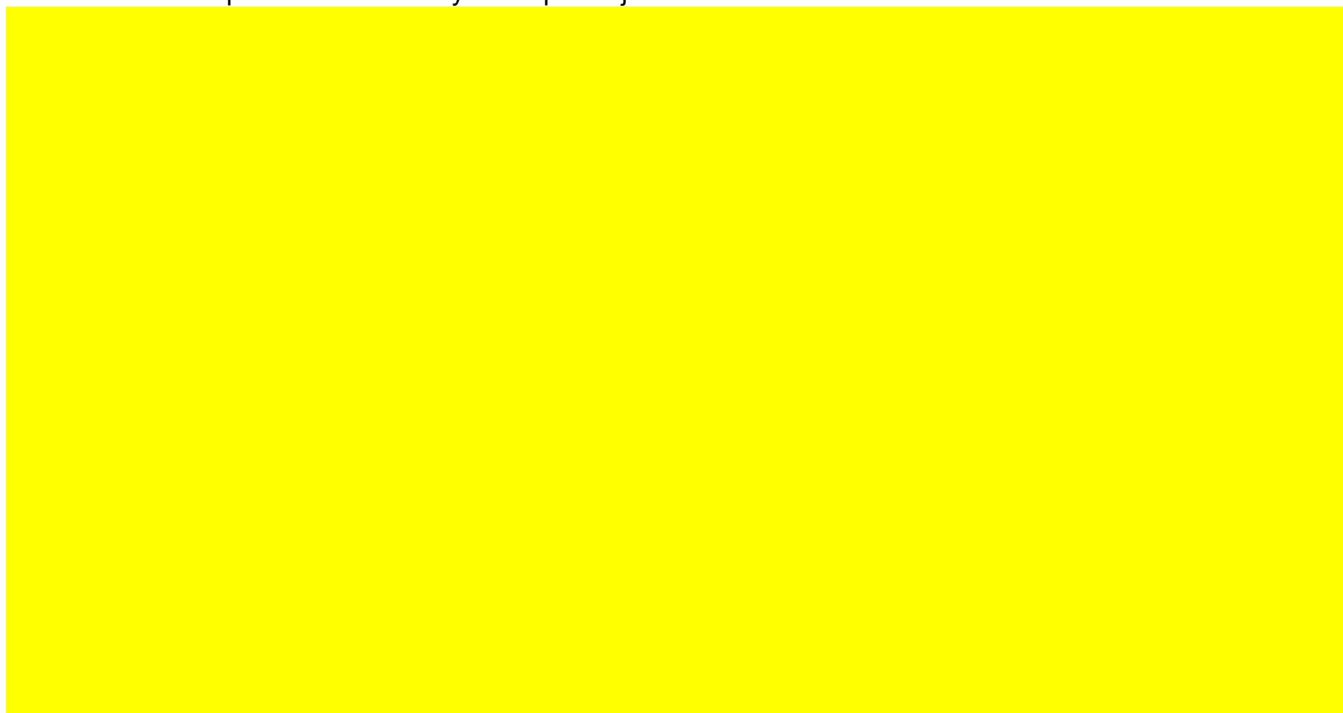
Modelowano stosowanie porównywanych interwencji do momentu wystąpienia:

- zgonu,
- niepowodzenia leczenia, tj. wystąpienia udaru, zawału mięśnia sercowego lub zatorowości obwodowej,
- innych krwawień wewnątrzczaszkowych (w przypadku części pacjentów),
- innych poważnych krwawień (w przypadku części pacjentów),
- dyskontynuacji z innych przyczyn (zakres zdarzeń określony na potrzeby modelu oryginalnego na podstawie wyników badania ARISTOTLE).

Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego przyjęto brak aktywnego leczenia po zakończeniu stosowania porównywanych interwencji. Dodatkowo przyjęto, że w przypadku części pacjentów wystąpienie zdarzeń „oICH” i „oMB” będzie związane z tymczasowym wyłączeniem z leczenia.

Długość cyklu w modelu wynosi 6 tygodni. Nie zastosowano korekty połowy cyklu z uwagi na krótki cykl.

Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy

[źródło: AE wnioskodawcy]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Charakterystykę populacji docelowej analizy przyjęto głównie na podstawie danych dotyczących uczestników badania ARISTOTLE. Przyjęte wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Charakterystyka wejściowa populacji w modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek pacjentów	69,0 lat	badanie ARISTOTLE
Odsetek kobiet	35,3%	badanie ARISTOTLE (liczba pacjentów: 18 201)
Odsetek pacjentów wymagających zredukowanej dawki		
Odsetek pacjentów w wieku ≥65 lat		

Skuteczność kliniczna

Dla API roczne ryzyko wystąpienia uwzględnionych w modelu zdarzeń przyjęto w analizie na podstawie . Dla RYW i DAB wyznaczono je za pomocą hazardu względnego API vs komparator na podstawie meta-analizy sieciowej Antza 2019 lub założeń modelu oryginalnego.

Ryzyko zgonu określono na podstawie danych GUS z modyfikacją w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale „3.5. Modelowanie i ocena wyników zdrowotnych” analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej uwzględniono użyteczności stanów zdrowia według założeń modelu oryginalnego uzupełnione wynikami badania Gabilondo 2021. Uwzględniono korektę ze względu na wiek i płeć na podstawie badania Golicki 2021.

W analizie wrażliwości przetestowano opcjonalne wartości i założenia w zakresie wag użyteczności.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale „3.5. Modelowanie i ocena wyników zdrowotnych” AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne:

- koszt technologii wnioskowanej,
- koszt komparatorów,
- koszt podawania i monitorowania leczenia,
- koszt leczenia zdarzeń i stanów klinicznych uwzględnionych w modelu.

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla wszystkich danych kosztowych.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale „3.6. Ocena kosztów” AE wnioskodawcy.

Dyskontowanie

Przyjęto dyskontowanie zgodnie z Wytycznymi AOTMiT (5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	API	RYW	DAB
Efekt [QALY]	6,35	6,34	6,31
Efekt inkrementalny vs. komparator [QALY]		0,01	0,04
Perspektywa NFZ			
Koszt całkowity [PLN]			
- w tym: koszt porównywanych leków [PLN]			
Koszt inkrementalny vs komparator [PLN]			
ICUR vs. komparator [PLN/QALY]		dominacja	dominacja
Perspektywa wspólna			
Koszt całkowity [PLN]			
- w tym: koszt porównywanych leków [PLN]			
Koszt inkrementalny vs komparator [PLN]			
ICUR vs. komparator [PLN/QALY]		16 817	dominacja

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy:

- stosowanie API w miejsce RYW jest skuteczniejsze oraz z perspektywy NFZ – tańsze, a z perspektywy wspólnej – droższe. Z perspektywy NFZ zachodzi dominacja API nad RYW, natomiast z perspektywy wspólnej oszacowany ICUR wyniósł 16 817 PLN/QALY i wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.
- stosowanie API w miejsce DAB jest skuteczniejsze i tańsze z obydwu uwzględnionych perspektyw – z obydwu perspektyw API dominuje nad DAB.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przedstawił oszacowania progowej ceny zbytu netto (CZN) API, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji. Z perspektywy NFZ [REDACTED].

Z perspektywy wspólnej [REDACTED].

[REDACTED]. Oszacowane wartości progowe w przypadku obydwu prezentacji API są [REDACTED] od wnioskowanej CZN.

Wnioskodawca wykonał także analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, wskazując RYW jako refundowaną technologię opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Z perspektywy NFZ [REDACTED].

Z perspektywy wspólnej CZN, przy której koszt stosowania API nie jest wyższy od kosztu stosowania RYW, [REDACTED].

W związku z nieprzedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości (ang. deterministic sensitivity analysis, DSA) obejmującą 81 scenariuszy.

Zgodnie z wynikami DSA Wnioskodawcy największy wpływ na wyniki analizy miały założenia dotyczące: wartości parametrów względnej efektywności komparatorów względem API, odsetka łagodnych i umiarkowanych udarów, długości horyzontu czasowego, założeń w zakresie różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie porównywanych interwencji oraz wag użyteczności.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. probabilistic sensitivity analysis, PSA) wykonano 1000 symulacji. Wyniki PSA wnioskodawcy przedstawiono na wykresach poniżej.

⁴ 244 821 zł/QALY

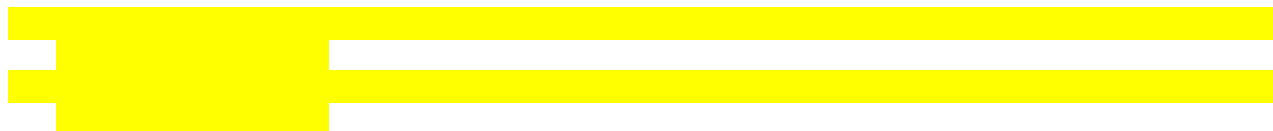


Rysunek 2. Wyniki PSA wnioskodawcy – perspektywa NFZ [źródło: AE wnioskodawcy]



Rysunek 3. Wyniki PSA wnioskodawcy – perspektywa wspólna [źródło: AE wnioskodawcy]

Zgodnie z wynikami PSA wnioskodawcy:



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK/?	Patrz komentarz w rozdziale „5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej”.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	?	Patrz komentarz w rozdziale „5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej”.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	W analizie opisano wyniki przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia, ale nie przedstawiono uzasadnienia wyboru zestawu użyteczności.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

- W modelu założono brak stosowania aktywnego leczenia po wystąpieniu niepowodzenia leczenia (udar, zawału mięśnia sercowego lub zatorowości obwodowej), w przypadku części pacjentów po wystąpieniu innych krwawień wewnątrzczaszkowych lub innych poważnych krwawień, a także po dyskontynuacji porównywanych leków z innych zdefiniowanych przyczyn, co nie odzwierciedla konieczności przewlekłego stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów z migotaniem przedsionków. Stanowi to ograniczenie przedstawionej analizy z uwagi na potencjalny wpływ na skrócenie horyzontu czasowego naliczania kosztów (do wystąpienia zdarzenia zamiast w założonym w analizie horyzoncie dożywności).
- W toku prac analitycznych zidentyfikowano prawdopodobny błąd w formułach modelu w zakresie dyskontowania kosztów: wysokość wyników w większości uwzględnionych kategorii kosztów (z wyjątkiem kosztów leków) zmienia się, gdy zostanie zmieniona w modelu wartość rocznej stopy dyskontowej dla wyników zdrowotnych, a nie ulega zmianie po modyfikacji stopy dyskontowej dla kosztów. W celu oceny wpływu tego błędu na wyniki końcowe analizy wykonano obliczenia własne – patrz rozdział 5.3.2. Obliczenia własne Agencji.
- Podana w wynikach analizy wysokość kosztów opieki końca życia (), niezależnie od perspektywy) stanowi ok. [] kosztów sumarycznych każdej z porównywanych interwencji dla całego horyzontu czasowego analizy i wysokość wyników tej kategorii kosztów nie znajduje uzasadnienia ani w przyjętym w danych wejściowych koszcie stanu „Zgon (koszt opieki końca życia)” wynoszącym dla obydwu perspektyw 4 760,15 PLN (za zdarzenie), ani w części opisowej analizy. W celu oceny wpływu tego parametru na wyniki końcowe analizy wykonano obliczenia własne – patrz rozdział 5.3.2. Obliczenia własne Agencji.

Walidacja modelu

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej z wynikiem pozytywnym.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w wyniku którego zidentyfikowano 28 publikacji. Wnioski w zakresie skuteczności klinicznej w przypadku większości publikacji były zbieżne z przedstawionymi w AE wnioskodawcy, natomiast ocena efektywności kosztowej apiksabanu różniła się w zależności od kraju pochodzenia publikacji.

Walidacji zewnętrznej nie przeprowadzono ze względu na niezidentyfikowanie informacji dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku z Polski, mogących posłużyć do walidacji wyników przedstawionej analizy w warunkach polskich.

W ocenie analityków Agencji przeprowadzoną walidację można uznać za wystarczającą, z zastrzeżeniem uwag dotyczących działania modelu opisanych powyżej.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zidentyfikowanym w toku prac prawdopodobnymi błędami w modelu (patrz rozdział 5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej) analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 21. Opis scenariuszy analizy krokowej Agencji

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT	Uzasadnienie
1	Zastosowanie dla większości kategorii kosztów rocznej stopy dyskontowej dla wyników zdrowotnych (3,5%)	Roczna stopa dyskontowa dla wszystkich kategorii kosztów wynosząca 5%	Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT
2	Koszt opieki końca życia wynoszący [] dla każdej z porównywanych interwencji	Kategoria kosztów pominięta w obliczeniach (0 PLN)	Ocena wpływu prawdopodobnego błędu w formułach modelu na wyniki analizy

Tabela 22. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej – wyniki farmakoekonomiczne oraz ceny z art. 13 ust. 3 (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	Δ Koszt [PLN] (p. NFZ / p. wspólna)	Δ QALY	ICUR [PLN/QALY] (p. NFZ / p. wspólna)	CZN z art. 13 ust. 3 [PLN] (p. NFZ / p. wspólna)	
				API 5 mg	API 2,5 mg
BC wnioskodawcy: API vs RYW API vs DAB	[] []	0,01 0,04	dominacja / 16 817 dominacja / dominacja	[] (względem RYW)	[] (względem RYW)
1: API vs RYW API vs DAB	[] []	0,01 0,04	[] []	[] []	[] []
2: API vs RYW API vs DAB	[] []	0,01 0,04	[] []	[] []	[] []
Łącznie: API vs RYW API vs DAB	[] []	0,01 0,04	[] []	[] []	[] []

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Struktura modelu

Wnioskodawca przedstawił model wykonany w programie Microsoft Excel.

Porównano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący – brak finansowania leku Apixaban Adamed ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,
- Scenariusz nowy – objęcie refundacją leku Apixaban Adamed we wnioskowanym wskazaniu w refundacji aptecznej, w ramach istniejącej grupy limitowej 22.1 „Leki przeciwzakrzepowe – bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa”.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji stworzono na podstawie badania ARISTOTLE (wiek, płeć) oraz założeń wnioskodawcy (odsetek pacjentów wymagających redukcji dawki).

Oszacowania liczebności populacji zostały oparte na następujących źródłach:

- dane GUS - liczebność populacji generalnej Polski
- przegląd systematyczny Linz 2024 - wskaźnik występowania migotania przedsionków oraz średni roczny wzrost liczebności populacji analizowanych chorych
- AWA Eliquis 2013 - wartość wskaźnika występowania migotania przedsionków w populacji generalnej;
- badanie NOMED-AF - wskaźnik występowania migotania przedsionków wśród osób w wieku 65+ lat
- europejski rejestr PREFER in AF 2014, dane UK Clinical Practice Research Datalink z 2021 r., dane z polskich jednośrodkowych badań retrospektywnych: Gorczyca 2018 i Łopatowska 2015 - odsetka pacjentów z migotaniem przedsionków wymagających stosowania porównywanych leków;

Udziały w rynku

W scenariuszu nowym założono przejmowanie udziałów od każdego z 3 leków (rywaroksaban, dabigatran, nierefundowany apiksaban) łącznie na poziomie [REDACTED] w 1. roku i [REDACTED] w 2. roku.

W analizie wrażliwości testowano scenariusze zakładające przejście przez wnioskowaną technologię: całego rynku sprzedaży wszystkich leków lub całego rynku sprzedaży nierefundowanych leków apiksabanu.

Uwzględnione koszty

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, jak w przypadku Analizy ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]

*pacjenci stosujący leki pełnopłatne. W analizie wnioskodawcy wskazana wartość odnosi się do „liczby pacjentów stosujących pełnopłatne leki apiksabanu we wnioskowanym wskazaniu”, co oznacza, że nie obejmuje wyłącznie wnioskowanego produktu leczniczego, ale także inne dostępne produkty zawierające apiksaban.

wartości zaokrąglone

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Koszty	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
ISTNIEJĄCY				
Apixaban Adamed	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rywaroksaban	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dabigatran	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne apiksabany	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie#	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe^	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SUMA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
NOWY				
Apixaban Adamed	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rywaroksaban	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dabigatran	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inne apiksabany	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie#	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe^	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SUMA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
INKREMENT				
Apixaban Adamed	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Rywaroksaban				
Dabigatran				
Inne apiksabany				
Monitorowanie [#]				
Pozostałe [^]				
SUMA	1 523 387	1 675 726	-508 027	-558 830

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie generować:

- wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego (min.; maks.):
 - 1 523 387 PLN w 1. roku
 - 1 675 726 PLN w 2. roku
- oszczędności z perspektywy wspólnej (min.; maks.):
 - 508 027 PLN w 1. roku
 - 558 830 PLN w 2. roku

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty oceny parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej, zaobserwowano zmianę wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie od

Najwyższe wydatki z budżetu NZF wykazano w scenariuszach (wariant prawdopodobny): przejęcia całego rynku sprzedaży leków stos. w leczeniu "AF" (ok. w horyzoncie 2 lat) oraz przejęcia tylko całego segmentu sprzedaży nierefundowanych leków apiksabanu (ok. w horyzoncie 2 lat)

Zmiana wnioskowania (oszczędności w budżecie NFZ) nastąpiła w scenariuszach uwzględniających opcjonalne dawki apiksabanu przy kalkulacji limitu w grupie (DDD wg WHO – oraz PDD na poziomie 2 tabl./dobę – w horyzoncie 2 lat) oraz scenariuszu uwzględniającym wartość dolnej granicy 95%CI dla HR wystąpienia zdarzeń, apiksaban vs komparator (ok. w horyzoncie 2 lat).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek, zostały dobrze uzasadnione?	?	Patrz komentarz w rozdziale 6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Patrz komentarz w rozdziale 6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analiza wartości skrajnych oraz analiza wrażliwości

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Otrzymane opinie ekspertów wskazują na wyższą liczebność populacji docelowej niż przyjęta w analizie (chorobowość: od 700 000 do 1 250 000 pacjentów; zapadalność: 50 000-80 000 pacjentów/rok).

Wnioskodawca nie uwzględnił w swoich oszacowaniach populacji z niezastawkowym migotaniem przedsionków, oszacowania odnoszą się do występowania migotania przedsionków ogółem (bez wyszczególnienia migotania niezastawkowego). Ponadto oszacowania populacji nie uwzględniają aspektu występowania jednego z czynników ryzyka, które wymienione są w populacji docelowej.

Prognoza przejmowania udziałów przez lek Apixaban Adamed w scenariuszu nowym została oparta na założeniach wnioskodawcy, co stanowi ograniczenie analizy. Ponadto wartość przejmowanych udziałów wydaje się zaniżona, zważywszy na fakt, że obecnie najpowszechniej stosowanymi lekami zawierającym apiksaban są droższe, nierefundowane leki Eliquis i Poltixa, więc można się spodziewać, że pacjenci będą chętnie migrować na lek refundowany o korzystniejszej cenie.

Wnioskodawca w swoich założeniach „uznał, że pacjenci aktualnie skutecznie leczeni danym produktem leczniczym nie będą przekwalifikować się na stosowanie refundowanego leku apiksabanu, niezależnie od stosowanej opcji terapeutycznej. Na tej podstawie stwierdzono, że refundacja wnioskowanej technologii na pewno nie spowoduje masowego przekwalifikowania się pacjentów na stosowanie wnioskowanej technologii”. W opinii Agencji, brak jest przesłanek uzasadniających przyjęcie takiego założenia.

Ponadto w analizie uwzględniono dane dotyczące sprzedaży i prognozy przejmowania udziałów tylko dwóch produktów leczniczych zawierających apiksaban (leki Eliquis i Poltixa) innego niż lek wnioskowany, podczas gdy zgodnie z danymi z Rejestru Produktów Leczniczych⁵ obecnie w Polsce zarejestrowanych jest około 30 produktów leczniczych zawierających tę substancję czynną i żaden z nich nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu (w portalu mp.pl, na który powołuje się wnioskodawca, figuruje m.in. produkt leczniczy Avoclod o niższej cenie niż wspomniane dwa produkty; ponadto serwis gdziepolek.pl wymienia kolejne preparaty o cenie niższej niż Eliquis i Poltixa, tj. Embavi czy Apixaban Gedeon Richter)

Opisane powyżej ograniczenia dotyczące oszacowań liczebności populacji docelowej (w tym ich rozbieżność względem oszacowań otrzymanych od ekspertów) oraz prognozowanego przejmowania udziałów w rynku wskazują na niepewność dotyczącą potencjalnego niedoszacowania wyników przedstawionej analizy wpływu na budżet.

Dodatkowo, biorąc pod uwagę ograniczenia dotyczące prognoz przejmowania udziałów w rynku, istnieje także niepewność, czy w przyjętym w analizie horyzoncie czasowym dojdzie do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów).

W ramach analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w analizie ekonomicznej, tym samym, niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również analizy wpływu na budżet.

W związku z powyższymi ograniczeniami oszacowania liczebności populacji mogą odbiegać od liczebności rzeczywistej, która będzie leczona lekiem wnioskowanym w przypadku jego refundacji.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

⁵ <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 12.02.2026 r.]

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania apiksabanu we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz [Pharmaceutical Benefits Scheme \(PBS\) | Public Summary Documents by Product](#)
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 02.02-03.02.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *apixaban* i *Eliquis*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych, 1 rekomendację pozytywną warunkowo oraz 1 propozycję odrzucenia wniosku o dofinansowanie. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę, że apiksaban wnosi dodatkową korzyść terapeutyczną w porównaniu z warfaryną i innymi VKA. W rekomendacji pozytywnej warunkowo z Australii (PBAC 2013) zwrócono uwagę na konieczność minimalizacji kosztów względem rywaroksabanu. W rekomendacji z Nowej Zelandii (PHARMAC 2020) zaproponowano odrzucenie wniosku o finansowanie ze względu na podobne korzyści zdrowotne finansowanej terapii rywaroksabanem. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 26. Rekomendacje refundacyjne dla substancji czynnej apiksaban

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2021a	W profilaktyce udaru mózgu i zatorowości ogólnoustrojowej u osób z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi.	Rekomendacja pozytywna Apiksaban jest zalecany jako opcja leczenia w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, tj. u osób z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową i 1 lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak: • przebyty udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny • wiek 75 lat lub starszy • nadciśnienie tętnicze • cukrzyca • objawowa niewydolność serca. Decyzję o rozpoczęciu leczenia apiksabanem należy podjąć po wyczerpującej rozmowie z pacjentem na temat ryzyka i korzyści związanych ze stosowaniem tego leku w porównaniu z warfaryną, etoksylanem dabigatranu, edoksabanem i rywaroksabanem. W przypadku osób przyjmujących warfarynę należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z przejściem na apiksaban, biorąc pod uwagę poziom kontroli wskaźnika INR (ang. <i>International Normalized Ratio</i>, INR). Komitet stwierdził, że apiksaban był efektywny-kosztowo w porównaniu z warfaryną, przy czym najbardziej prawdopodobny wskaźnik ICER wynosił mniej niż 20 tys. GBP/QALY. Dodatkowo w modelu producenta dabigatranu i rywaroksabanu miały wyższe wskaźniki ICER w porównaniu z warfaryną niż wskaźnik ICER dla apiksabanu w porównaniu z warfaryną. Komitet wyraził jednak zaniepokojenie znacznym stopniem niepewności co do względnych efektów leczenia i opłacalności apiksabanu, rywaroksabanu i dabigatranu, wynikającym z różnic w charakterystyce wyjściowej osób objętych badaniami oraz względnych efektów leczenia przypisywanych poszczególnym lekom przeciwnzakrzepowym, które stanowiły podstawę metaanalizy sieciowej. Komitet stwierdził, że obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby rozróżnić opłacalność apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu.
HAS 2020	W profilaktyce udaru mózgu i zatorowości ogólnoustrojowej u dorosłych pacjentów z migotaniem	Rekomendacja pozytywna Opinia pozytywna w sprawie utrzymania refundacji w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości ogólnoustrojowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych i jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka. Komisja uznała, że przedłożone dane z dwóch badań (NAXOS i PAROS) nie mają charakteru zmieniającego wnioski zawarte w jej poprzedniej opinii z dnia 24 stycznia

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
	przedsionków bez wad zastawkowych i występującym jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka.	2018 r., zgodnie z którą utrzymano ASMR (poprawę w świadczeniu usług medycznych) IV w strategii terapeutycznej. ELIQUIS pozostaje lekiem pierwszego wyboru w tym wskazaniu. Komisja przypomina, że nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych naraża pacjentów na zwiększone ryzyko zakrzepicy lub krwawienia. Nowe badania obserwacyjne potwierdzają bowiem istnienie ich niewłaściwego stosowania w populacji leczonej z powodu migotania przedsionków niezwiązanego z wadami zastawkowymi, w szczególności przedawkowania i stosowania w populacjach, dla których leczenie to nie jest wskazane ani zalecane (CHA2DS2-VASC=0).
PHARMAC 2020	W zapobieganiu udarom mózgu w migotaniu przedsionków	Propozycja odrzucenia wniosku o dofinansowanie Propozycja odrzucenia wniosku, ponieważ lek zapewnia takie same lub podobne korzyści zdrowotne jak lek, który jest już finansowany i powinien być finansowany tylko wtedy, gdy jego cena jest taka sama lub niższa niż koszt porównywalnego leku. Od momentu otrzymania tej rekomendacji klinicznej sfinansowano alternatywny lek dla tej grupy pacjentów (rywaroksaban).
CADTH 2013	Zapobieganie udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków	Rekomendacja pozytywna Kanadyjska Komisja Ekspertów ds. Leków (CDEC) zaleca umieszczenie apiksabanu na liście leków stosowanych w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości ogólnoustrojowej (SSE) u pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria kliniczne: 1. Pacjenci z wynikiem CHADS2 ≥ 1 . 2. Pacjenci, u których nie można łatwo osiągnąć odpowiedniej antykoagulacji za pomocą warfaryny. Uzasadnienie 1. Wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą (RCT) sugerują, że apiksaban jest skuteczniejszy od warfaryny i kwasu acetylosalicylowego (ASA) w zapobieganiu SSE u pacjentów z AF, u których występuje umiarkowane lub wysokie ryzyko udaru mózgu (wynik w skali CHADS2 ≥ 1). 2. Przy zalecanych dawkach dzienny koszt apiksabanu (2,5 mg lub 5 mg dwa razy dziennie; 3,20 USD) jest równy kosztowi dabigatranu (110 mg lub 150 mg dwa razy dziennie; 3,20 USD), ale jest wyższy niż koszt warfaryny (2 mg do 10 mg dziennie; 0,07 USD), ASA (80 mg do 325 mg dziennie; 0,01 USD) i rywaroksabanu (15 mg lub 20 mg dziennie; 2,84 USD).
G-BA 2013/ IQWiG 2013	W profilaktyce udarów mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawkowymi (NVAF) i jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak udar mózgu lub TIA (przemijający napad niedokrwienny) w wywiadzie, wiek ≥ 75 , nadciśnienie, cukrzyca, objawowa niewydolność serca (klasa NYHA $\geq II$).	Rekomendacja pozytywna G-BA ocenia zakres dodatkowych korzyści stosowania apiksabanu (nowe wskazanie) dla populacji pacjentów przyjmujących terapię antagonistami witaminy K (VKA) jako niewielki, biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby i cel terapeutyczny leczenia tej choroby. W porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą VKA jest to dotychczas tylko nieznaczna poprawa korzyści terapeutycznych. IQWiG stwierdził istotną dodatkową korzyść stosowania apiksabanu w przypadku każdej z dwóch grup pacjentów: pacjenci, którzy mogą być również leczeni antagonistami witaminy K (VKA), mają mniejsze ryzyko zgonu, udaru mózgu lub poważnego krwawienia niż w przypadku leczenia warfaryną. Dotyczy to jednak wyłącznie osób powyżej 65 roku życia. W przypadku młodszych pacjentów apiksaban nie ma przewagi. U pacjentów, u których VKA nie jest opcją, udary mózgu i zatorowości występują rzadziej niż w przypadkach stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA).
SMC 2013	W profilaktyce udaru mózgu i zatorowości ogólnoustrojowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową (NVAF), z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA); wiek ≥ 75 lat;	Rekomendacja pozytywna W jednym dużym badaniu z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym wśród pacjentów z migotaniem przedsionków i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru mózgu apiksaban okazał się skuteczniejszy od standardowej doustnej terapii przeciwzakrzepowej w zapobieganiu udarom lub zatorowości ogólnoustrojowej. Wiązało się również ze znacznym zmniejszeniem ryzyka poważnych krwawień. Chociaż analiza może mieć pewne ograniczenia, argumenty ekonomiczne zostały uznane za przekonujące.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
	nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa NYHA ≥II).	
NCPE 2013	W profilaktyce udaru mózgu i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych.	Rekomendacja pozytywna NCPE stwierdza, że apiksaban można uznać za opłacalny środek zapobiegający udarom i zatorowości ogólnoustrojowej u osób z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadami zastawek serca. Zgodnie z modelem, przy progu wynoszącym 45 000/QALY, apiksaban będzie miał największe prawdopodobieństwo efektywności-kosztowej zarówno w populacji odpowiedniej do stosowania VKA (w porównaniu z warfaryną, rywaroksabanem i dabigatranem), jak i nieodpowiedniej do stosowania VKA (w porównaniu z aspiryną).
PBAC 2013	Zapobieganie udarom lub zatorowości ogólnoustrojowej	Rekomendacja pozytywna warunkowo PBAC zaleciło umieszczenie apiksabanu na liście PBS w celu zapobiegania udarom mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych, przy minimalizacji kosztów w stosunku do rywaroksabanu, przy równoważnej dawce skutecznej opartej na dawkach stosowanych w badaniach klinicznych oraz z zastrzeżeniem takich samych warunków podziału ryzyka i ograniczeń PBS. Kryteria kliniczne: migotanie przedsionków bez wad zastawkowych oraz co najmniej jeden czynnik ryzyka wystąpienia udaru mózgu lub zatorowości ogólnoustrojowej: • przebyty udar mózgu (niedokrwienny lub o nieznanym typie), przemijający napad niedokrwienny lub ogólnoustrojowa zatorowość poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN); • wiek ≥75 lat; • nadciśnienie tętnicze; • cukrzyca; • niewydolność serca i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory ≤35%.

Korzystano z tłumaczenia maszynowego (deepl.com)

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 27. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Apixaban Adamed nie jest dostępny i finansowany w krajach UE i EFTA wskazanych w powyższej tabeli.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza kliniczna	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 ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). ANALIZA KLINICZNA (AK) – przegląd systematyczny badań. Kraków, listopad 2025
Analiza ekonomiczna	Produkt leczniczy Apixaban Adamed® (apiksaban, 60 tabletek po 5 mg lub 2,5 mg) 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 ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). ANALIZA EKONOMICZNA, Centrum HTA. Kraków, grudzień 2025
Analiza wpływu na budżet	Produkt leczniczy Apixaban Adamed® (apiksaban, 60 tabletek po 5 mg lub 2,5 mg) 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 ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA. Kraków, grudzień 2025
Analiza problemu decyzyjnego	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 ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD). Kraków, listopad 2025
Odpowiedź na pismo ws. wymagań minimalnych	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 ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). UZUPEŁNIENIE. Kraków, marzec 2026
Uzupełnienie analizy klinicznej wnioskodawcy	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 ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). UZUPEŁNIENIE DANYCH KLINICZNYCH. Kraków, luty-marzec 2026

Opracowania wtórne

Archontakis-Barakakis 2022	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.
Antza 2019	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.
Buckley 2022	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.
Bortman 2023	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.
Chan 2024	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.
Hill 2020	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.
Lip 2026	Lip GYH, Cheng D, Jiang J, et al. „Clinical Impact of Switching From or Persisting With Rivaroxaban or Apixaban After a Bleeding Event: A Real-World Study in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation.” J Am Heart Assoc (England) 15, nr 2 (2026): e044113. https://doi.org/10.1161/JAHA.125.044113 .
Liu 2021	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.
Mai 2025	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
Mamas 2022	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.
Menichelli 2021	Menichelli D, Del Sole F, Di Rocco A i wsp. Real-world safety and efficacy of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 605 771 patients. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021; 7(F1): f11-f19.

Zhang 2021	Zhang J, Wang Y, Zhang S, Liu X, Guo L, Luo J, Zhang L, Wang H, Xue X, Wu Y. Comparative efficacy and safety of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with different renal function: A systematic review and meta-analysis. <i>Front Pharmacol.</i> 2021;12:670693. doi:10.3389/fphar.2021.670693
Zhu 2021	Zhu W, Ye Z, Chen S i wsp. Comparative Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients. <i>Stroke.</i> 2021; 52(4):1225-1233.
Badania pierwotne	
Aoki 2025	Aoki N, Abe K, Tokutomi H, i wsp. Characteristics of Gastrointestinal Bleeding While Taking Direct Oral Anticoagulants in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Differences Among Drugs—A Single-Center Retrospective Cohort Study. <i>Journal of Clinical Medicine</i> 2025 14:1 Article Number 95
Atreja 2025	Atreja N, Dubey A, Kohli M, i wsp. Demographic and Socio-Economic Disparities in the Outcomes Among Patients with NVAf Treated with Oral Anticoagulants: A Real-World Evaluation of Medicare Beneficiaries. <i>Journal of Clinical Medicine</i> 2025 14:9 Article Number 3252
Chun 2024	Chun KH, Lee H, Hong JH, Seo KD. Prognosis of Patients With Ischemic Stroke With Prior Anticoagulant Therapy: Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2024 Aug 6;13(15):e034698. doi: 10.1161/JAHA.124.034698.
Dawwas 2025	Dawwas GK, Cuker A. Comparative effectiveness and safety of rivaroxaban with other oral anticoagulants in older adult with nonvalvular atrial fibrillation: population-based analysis in response to updated Beers Criteria. <i>J Thromb Haemost.</i> 2025 Feb;23(2):546-555.
Grymonprez 2023	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. <i>Frontiers in Pharmacology</i> 2023 14 Article Number 1125576
Ingason 2023	Ingason AB, Hreinsson JP, Agustsson AS, i wsp. Comparison of the effectiveness and safety of direct oral anticoagulants: a nationwide propensity score-weighted study. <i>Blood Adv.</i> 2023 Jun 13;7(11):2564-2572.
Jaksa 2022	Jaksa A, Gibbs L, Kent S, i wsp. Using primary care data to assess comparative effectiveness and safety of apixaban and rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the UK: an observational cohort study. <i>BMJ Open.</i> 2022 Oct 17;12(10):e064662.
Khan 2023	Khan MF, Iqbal MZ, Kassab YW, I wsp. Anticoagulants' Use in Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients and Bleeding Risks-A Patients' Perspective Study Regarding Safety and Efficacy of Anticoagulants. <i>Latin American Journal of Pharmacy</i> 2023 42:2 (311-316)
Kocabaş 2025	Kocabaş U, Ergin I, Sönmez SC, i wsp. Incidence and Predictors of Clinical Outcomes in Real-Life Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Factor Xa Inhibitors: The Follow-Up Results of the ANATOLIA-AF Study. <i>Clin Cardiol.</i> 2025 Jan;48(1):e70088.
Lau 2023	Lau WCY, Torre CO, Man KKC, i wsp. Comparative Effectiveness and Safety between Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban among Patients with Atrial Fibrillation. <i>Annals of Internal Medicine</i> 2023 176:1 (1515-1524)
Shurrab 2022	Shurrab M, Austin PC, Jackevicius CA, I wsp. Comparative effectiveness and safety of apixaban and rivaroxaban in older patients with atrial fibrillation: A population-based cohort study. <i>Heart Rhythm.</i> 2024 Dec;21(12):2397-2406.
Talmor-Barkan 2022	Talmor-Barkan Y, Yacovzada NS, Rossman H, i wsp. Head-to-head efficacy and safety of rivaroxaban, apixaban, and dabigatran in an observational nationwide targeted trial. <i>Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.</i> 2022 Dec 15;9(1):26-37
Tanoğlu 2025	Tanoğlu C, Ersoy A. Safety and effectiveness of Rivaroxaban, Dabigatran and Apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation for stroke prophylaxis. <i>BMC Neurol.</i> 2025 Jul 17;25(1):294.
Yilmaz 2022	Yilmaz S, Agac MT, Cosansu K Patient outcomes under new oral anticoagulants therapy in daily practice. <i>Kuwait Medical Journal</i> 2022 54:3 (376-384)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACC/AHA/ACCP/HRS 2023	Joglar J.A. et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , Vol. 83, No. 1, 2024
CADTH 2013	Common Drug Review, Final CDEC Recommendation, APIXABAN (Eliquis — Bristol-Myers Squibb Canada and Pfizer Canada Inc.) New Indication: Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Patients with Atrial Fibrillation, https://www.cda-amc.ca/apixaban-0 [dostęp: 02.02.2026 r.]
CCS/CHRS 2020	Andrade J.G. et al., The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation, <i>Canadian Journal of Cardiology</i> , 36 (2020) 1847-1948 [dostęp: 02.02.2026 r.]
ESC 2024	Van Gelder I.C. et al., 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), <i>European Heart Journal</i> (2024) 45, 3314–3414
ESO 2019	Klijn C.J.M et al., Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline, <i>European Stroke Journal</i> 2019, Vol. 4(3) 198–223
G-BA 2013	Tragende Gründe 1 zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Apixaban (neues Anwendungsgebiet) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/57/#beschluesse [dostęp: 02.02.2026 r.]

HAS 2020	Commission de la transparence avis 8 juillet 2020, apixaban ELIQUIS 2,5 mg et 5 mg, comprimés pelliculés, Réévaluation https://www.has-sante.fr/jcms/p_3199558/en/eliquis-apixaban [dostęp: 02.02.2026 r.]
IQWiG 2013	IQWiG Reports – Commission No. A12-20 Apixaban (new therapeutic indication) – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V https://www.iqwig.de/en/presse/press-releases/press-releases-detailpage_10762.html [dostęp: 02.02.2026 r.]
NCPE 2013	Cost Effectiveness of Apixaban (Eliquis®) for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in People with Non-Valvular Atrial Fibrillation, National Centre for Pharmacoeconomics https://www.ncpe.ie/apixaban-eliquis-for-the-prevention-of-stroke-and-systemic-embolism-in-patients-with-non-valvular-atrial-fibrillation/ [dostęp: 02.02.2026 r.]
NICE 2021	NICE guideline, Atrial fibrillation: diagnosis and management (NG196), 27 April 2021
NICE 2021a	Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation, Technology appraisal guidance https://www.nice.org.uk/guidance/ta275 [dostęp: 02.02.2026 r.]
PBAC 2013	Public summary document, Apixaban, tablet, 2.5 mg and 5 mg, Eliquis® https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/apixaban [dostęp: 02.02.2026 r.]
PHARMAC 2020	Proposal to decline inactive funding applications, 1 October 2020 https://www.pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/consultation-2020-10-01-inactive-declines [dostęp: 02.02.2026 r.]
PTK 2024	Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków opracowane we współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS), Przetłumaczone przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Zeszyty edukacyjne, Kardiologia Polska, 2 – 3/2024
SMC 2013	Apixaban 2.5mg and 5mg film-coated tablets (Eliquis®) SMC No. (836/13) https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/apixaban-eliquis-fullsubmission-83613/ [dostęp: 02.02.2026 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Apixaban Adamed 2,5 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Apixaban Adamed 2,5 mg (04.07.2025 r.)
ChPL Apixaban Adamed 5 mg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Apixaban Adamed 5 mg (04.07.2025 r.)
Interna Szczeklika	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.6.6. [dostęp: 10.02.2026 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.