

Apiksaban (Eliquis®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej w migotaniu przedsionków

Analiza kliniczna



Warszawa

Luty 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

dr n. med. Maciej Niewada
maciej.niewada@healthquest.pl
HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63
Budynek Megadex A
01-625 Warszawa
Tel./fax +48 22 468 0534

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Aleksandra Zagórska
HEOR Manager
Market Access Poland
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

tel.: +48 22 579 6806

tel. kom.: +48 608 555 696

email: aleksandra.zagorska@bms.com

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	12
1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	17
2 CEL ANALIZY	18
3 METODYKA	19
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	19
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	20
3.3 Kryteria wykluczenia badań	21
3.4 Strategia ekstrakcji danych	21
3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań	21
3.6 Metody syntezy danych.....	23
4 WYNIKI	25
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	25
4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy	25
4.1.2 Raporty HTA.....	28
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	28
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	31
4.2.2 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.....	35
4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	35
4.2.4 Opis populacji.....	37
4.2.5 Opis punktów końcowych	43
4.2.6 Skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu w porównaniu z ██████████	45
4.2.6.1 Skuteczność apiksabanu w porównaniu z ██████████	45
4.2.6.1.1 Złożony punkt końcowy: udar mózgu lub zatorowość układowa	45
4.2.6.1.2 Udar mózgu	46
4.2.6.1.3 Przemijający atak niedokrwienny (TIA)	49
4.2.6.1.4 Zatorowość układowa	49

4.2.6.1.5	Złożony punkt końcowy: zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich	50
4.2.6.1.6	Zawał mięśnia sercowego.....	50
4.2.6.1.7	Zgon.....	50
4.2.6.1.8	Pozostałe złożone punkty końcowe (ZPK)	52
4.2.6.1.9	Korzyść kliniczna netto	52
4.2.6.2	Bezpieczeństwo apiksabanu w porównaniu z ██████████	53
4.2.6.2.1	Złożony punkt końcowy: duże krwawienie lub istotne klinicznie mniejsze krwawienie.....	53
4.2.6.2.2	Duże krwawienie.....	54
4.2.6.2.3	Duże krwawienie w zależności od lokalizacji	56
4.2.6.2.4	Istotne klinicznie mniejsze krwawienie	57
4.2.6.2.5	Małe krwawienie.....	58
4.2.6.2.6	Krwawienie ogółem.....	58
4.2.6.2.7	Zdarzenia krwotoczne wg klasyfikacji GUSTO oraz TIMI	59
4.2.6.2.8	Ciężkie zdarzenia niepożądane	60
4.2.6.2.9	Zdarzenia niepożądane ogółem	61
4.2.6.2.10	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	62
4.2.6.2.11	Pozostałe zdarzenia niepożądane	63
4.2.7	Skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu w porównaniu z ██████████	65
4.2.7.1	Skuteczność apiksabanu w porównaniu z ██████	65
4.2.7.1.1	Złożony punkt końcowy: udar lub zatorowość układowa	65
4.2.7.1.2	Udar mózgu	66
4.2.7.1.3	Zatorowość układowa	67
4.2.7.1.4	Zawał mięśnia sercowego.....	68
4.2.7.1.5	Zgon.....	68
4.2.7.1.6	Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	69
4.2.7.1.7	Pozostałe złożone punkty końcowe (ZPK)	70
4.2.7.1.8	Korzyść kliniczna netto	70
4.2.7.2	Bezpieczeństwo apiksabanu w porównaniu z ██████	71
4.2.7.2.1	Duże krwawienie.....	71
4.2.7.2.2	Duże krwawienie w zależności od lokalizacji.....	71

4.2.7.2.3	Duże krwawienie prowadzące do zgonu	73
4.2.7.2.4	Istotnie klinicznie mniejsze krwawienie	73
4.2.7.2.5	Małe krwawienie.....	74
4.2.7.2.6	Ciężkie zdarzenia niepożądane	74
4.2.7.2.7	Zdarzenia niepożądane ogółem	74
4.2.7.2.8	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	75
4.2.7.2.9	Zdarzenia niepożądane	75
4.2.8	Informacje na temat bezpieczeństwa terapii skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	77
5	OGRANICZENIA ANALIZY	78
6	DYSKUSJA.....	80
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody.....	80
6.2	Wyniki.....	81
6.3	Wyniki innych przeglądów oraz analiz HTA.....	87
7	WNIOSKI.....	100
8	ANEKS	101
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji badań pierwotnych dotyczących apiksabanu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 11.01.2013.....	101
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji badań pierwotnych dotyczących apiksabanu w bazie EMBASE na dzień 11.01.2013.....	102
8.3	Strategia wyszukiwania publikacji pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących apiksabanu w bazie Cochrane na dzień 11.01.2013	103
8.4	Strategia wyszukiwania publikacji opracowań wtórnych dotyczących apiksabanu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 11.01.2013	104
8.5	Strategia wyszukiwania publikacji opracowań wtórnych dotyczących apiksabanu w bazie EMBASE na dzień 11.01.2013.....	105
8.6	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.	106
8.7	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 107	
8.8	Lista opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz – włączonych do raportu.....	110
8.9	Lista zakwalifikowanych badań klinicznych.....	111

8.10	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia	112
8.11	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia	116
8.12	Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy	117
8.13	Skala ryzyka udaru mózgu CHADS ₂	120
8.14	Klasyfikacja krwawień wg GUSTO	121
8.15	Kryteria krwawień wg TIMI.....	122
8.16	Kryteria oceny według GRADE	123
SPIS TABEL.....		125
SPIS RYCIN.....		128
PIŚMIENNICTWO		129

SKRÓTY I AKRONIMY

AE	działanie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AF	migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARISTOTLE	akronim badania klinicznego apiksabanu III fazy (ang. <i>Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation</i>)
ARISTOTLE-J	akronim badania klinicznego apiksabanu II fazy (ang. <i>Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation-Japan</i>)
ASA	kwas acetylosalicylowy (ang. <i>acetylsalicylic acid</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
AVERROES	akronim badania klinicznego apiksabanu III fazy (ang. <i>Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment</i>)
BID	dwa razy dziennie
CHADS ₂	skala ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (ang. <i>congestive heart disease, hypertension, age, diabetes, stroke</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
eGFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GUSTO	ang. <i>Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries</i>
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)

INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)
IQR	przedział międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ISTH	ang. <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNT	liczba pacjentów wymagających leczenia aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>)
NYHA	skala niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	współczynnik istotności statystycznej (ang. <i>p-value</i>)
PP	wg. protokołu (ang. <i>per-protocol</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>severe adverse event</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicine Consortium</i>
TIA	przemijający atak niedokrwienności (ang. <i>transient ischemic attack</i>)
TIMI	leczenie trombolityczne w zawale serca (ang. <i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>)

VKA antagoniści witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*)

ZPK złożony punkt końcowy

Tam gdzie w analizie mowa o udarze należy rozumieć udar mózgu.

STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Migotanie przedsionków (AF – ang. *atrial fibrillation*) należy do najczęściej występujących tachyarytmii przedsionkowych i jest trzecim co do częstości występowania zaburzeniem rytmu serca. AF jest spowodowane nieskoordynowanym pobudzeniem elektrycznym przedsionków co powoduje upośledzenie ich funkcji skurczowej.¹ Wydajność pracy serca u chorych z AF jest zmniejszona, co objawia się obniżoną objętością minutową serca o 5% do 15%.² Jednym z podstawowych powikłań związanych z AF jest zwiększone ryzyko zatorowości tętniczej, a zwłaszcza zatoru tętnic mózgowych (udar mózgu).³

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii apiksabanem (Eliquis®) w porównaniu [REDACTED] w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu (Eliquis®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (URPL, EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją, spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku systematycznego przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 3 badania kliniczne (RCT) dla apiksabanu w profilaktyce udarów mózgu i zatorowości układowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. W jednym RCT terapię apiksabanem porównano z kwasem acetylosalicylowym (badanie AVERROES, N=5599), w pozostałych dwóch badaniach z warfaryną (badanie ARISTOTLE N=18201 oraz ARISTOTLE-J N=222).

[REDACTED]

[REDACTED]

Apiksaban vs warfaryna (2 RCT; N=18 423)

Odnaleziono dwa badania apiksabanu w porównaniu z warfaryną – III fazy ARISTOTLE (N=18201) oraz II fazy ARISTOTLE-J (N=222). W badaniu ARISTOTLE głównym punktem końcowym oceniającym skuteczność było łącznie wystąpienie udaru mózgu lub zatoru układowego. Głównym punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo było wystąpienie dużego krwawienia zdefiniowanego wg ISTH.

W zakresie efektywności klinicznej apiksaban w porównaniu do warfaryny:

- znamienne statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń:

- złożonego punktu końcowego: udar mózgu lub zatorowość układowa (pierwszorzędowy punkt końcowy) (RR=0,80; 95%CI: 0,67; 0,95; p=0,012; metaanaliza z 2 RCT),
- udaru mózgu ogółem, bez względu na rodzaj (RR=0,78; 95%CI: 0,65; 0,94; p=0,009; 1 RCT),
- udaru krwotocznego mózgu (RR=0,51; 95%CI: 0,35; 0,75; p<0,001; 1 RCT),
- udaru mózgu prowadzącego do zgonu (RR=0,62; 95%CI: 0,42; 0,92; p=0,016; 1 RCT),
- udaru mózgu prowadzącego do inwalidztwa lub zgonu (RR=0,71; 95%CI: 0,54; 0,94; p=0,018; 1 RCT),
- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,90; 95%CI: 0,81; 0,998; p=0,046; 1 RCT),
- złożonego punktu końcowego: udar mózgu, zatorowość układowa lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,89; 95%CI: 0,81; 0,98; p=0,02; 1 RCT),
- złożonego punktu końcowego: udar mózgu, zatorowość układowa, zawał mięśnia sercowego lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,89; 95%CI: 0,81; 0,97; p=0,011; 1 RCT),
- korzyści klinicznej netto: udar mózgu, zatorowość układowa lub duże krwawienia (RR=0,89; 95%CI: 0,81; 0,97; p=0,011; 1 RCT),
- korzyści klinicznej netto: udar mózgu, zatorowość układowa, duże krwawienie lub zgon (RR=0,86; 95%CI: 0,80; 0,93; p<0,001; 1 RCT).

W zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a warfaryną.

W zakresie profilu bezpieczeństwa:

- znamienne statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia:

- złożonego punktu końcowego: duże krwawienie lub istotnie klinicznie mniejsze krwawienie (RR=0,69; 95%CI: 0,63; 0,77; p<0,0001; metaanaliza z 2 RCT),
- dużego krwawienia, bez względu na lokalizację (RR=0,70; 95%CI: 0,61; 0,81; p<0,0001; metaanaliza z 2 RCT),
- krwawienia wewnątrzczaszkowego (RR=0,42; 95%CI: 0,31; 0,59; p<0,0001; 1 RCT),
- krwawienia w pozostałych lokalizacjach (RR=0,81; 95%CI: 0,69; 0,94; p=0,004),
- krwawień ogółem, bez względu na lokalizację i nasilenie (RR=0,77; 95%CI: 0,73; 0,80; p<0,0001; 1 RCT).

Terapia apiksabanem w porównaniu do warfaryny nie różniła się istotnie statystycznie pod względem wystąpienia pozostałych zdarzeń krwotocznych.

Terapia apiksabanem wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych innych niż krwotoczne, bez względu na rodzaj (RR=0,96; 95%CI: 0,92; 1,00; p=0,04; metaanaliza z 2 RCT) i mniejszą tendencją do przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,90; 95%CI: 0,82; 1,00; p=0,05; metaanaliza z 2 RCT). W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupą apiksabanu a grupą warfaryny.

Apiksaban vs kwas acetylosalicylowy (1 RCT; N=5599)

W badaniu AVERROES jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto łącznie wystąpienie udaru mózgu lub zatoru obwodowego. Pierwszorzędowym punktem końcowym w analizie bezpieczeństwa było wystąpienie poważnego krwawienia. Decyzją Komitetu Nadzorującego, w dniu 28.05.2010 zakończono badanie przed planowanym terminem, z powodu ewidentnych korzyści wynikających ze stosowania apiksabanu w porównaniu do kw. acetylosalicylowego.

W zakresie efektywności klinicznej apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego (ASA):

- znamienne statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia:

- złożonego punktu końcowego: udar lub zatorowość układowa (pierwszorzędowy punkt końcowy) (RR=0,45; 95%CI: 0,32; 0,62; p<0,0001)
- udaru mózgu ogółem, bez względu na rodzaj (RR=0,46; 95%CI: 0,33; 0,65; p<0,001),
- udaru niedokrwiennego mózgu (RR=0,37; 95%CI: 0,25; 0,55; p<0,001),
- udaru mózgu prowadzącego do zgonu lub inwalidztwa (RR=0,43; 95%CI: 0,28; 0,65; p<0,001),
- zatorowości układowej (RR=0,15; 95%CI: 0,03; 0,65; p=0,013),

- hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR=0,80; 95%CI: 0,71; 0,91; p<0,001),
- złożonego punktu końcowego: udar mózgu, zatorowość układowa lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,64; 95%CI: 0,52; 0,78; p<0,0001),
- złożonego punktu końcowego: udar mózgu, zatorowość układowa, zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn naczyniowych (RR=0,67; 95%CI: 0,54; 0,83; p<0,001),
- korzyści klinicznej netto: udar mózgu, zatorowość układowa, zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn naczyniowych lub duże krwawienie (RR=0,74; 0,61; 0,90; p=0,002).

Analiza skuteczności wykazała trend wskazujący na przewagę apiksabanu w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym pod względem ryzyka wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, różnica pomiędzy lekami była na granicy istotności statystycznej (RR=0,79; 95%CI: 0,62; 1,01; p=0,055).

W zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a kwasem acetylosalicylowym.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia apiksabanem nie różniła się istotnie od terapii kwasem acetylosalicylowym pod względem wystąpienia zdarzeń krwotocznych m.in. dużego krwawienia (bez względu na lokalizację), krwawienia wewnątrzczaszkowego, krwawienia do przewodu pokarmowego, krwawienia w pozostałych lokalizacjach, dużego krwawienia prowadzącego do zgonu oraz istotnego klinicznie mniejszego krwawienia.

Pod względem pozostałych zdarzeń niepożądanych, innych niż zdarzenia krwotoczne, terapia apiksabanem w porównaniu z terapią kwasem acetylosalicylowym związana była ze znamienne statystycznie mniejszym ryzykiem: ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,81; 95%CI: 0,74; 0,89; p<0,0001), zdarzeń niepożądanych bez względu na rodzaj (RR=0,83; 95%CI: 0,78; 0,88; p<0,0001), przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,88; 95%CI: 0,78; 0,99; p=0,03). Nie wykazano różnic pomiędzy apiksabanem a kwasem acetylosalicylowym pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas badania klinicznego.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego przeszukiwania badań wtórnych odnaleziono 2 przeglądy systematyczne i jeden raport HTA, dotyczące stosowania nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych (apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z AF oraz wpływu terapii przeciwpłytkowej i przeciwzakrzepowej na objawy żołądkowo-jelitowe u chorych z AF. Do przeglądu włączono również opublikowaną po dacie wyszukiwania rekomendację NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) i SMC (*Scottish Medicine Consortium*), dotyczące stosowa-

nia apiksabanu w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Obie rekomendacje były pozytywne dla apiksabanu.

Przegląd badań wtórnych potwierdził wyniki badań RCT. W odnalezionych opracowaniach wtórnych wykazano, że apiksaban w porównaniu z warfaryną wykazał wyższą skuteczność w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia: złożonego punktu końcowego – udaru mózgu lub zatorowość układowa, udaru krwotocznego, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Pod względem bezpieczeństwa terapii, leczenie apiksabanem w porównaniu z warfaryną, wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia: dużego krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowego. Wykazano porównywalną skuteczność obu leków pod względem redukcji ryzyka wystąpienia udaru niedokrwienego lub nieokreślonego, zawału serca i krwawienia do przewodu pokarmowego. Dane z jednego randomizowanego badania wykazały, że częstość ogólnych zaburzeń układu pokarmowego nie różniła się w grupie stosujących apiksaban w porównaniu z grupą stosujących kwas acetylosalicylowy podczas profilaktyki zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z AF (odpowiednio 2,2% w porównaniu do 2,5%). Podczas badania nie raportowano przerwania leczenia z powodu zaburzeń układu pokarmowego, zaburzeń górnych dróg pokarmowych, biegunki lub nudności.

Zgodnie z rekomendacją NICE i SMC apiksaban był bardziej efektywny klinicznie w porównaniu z warfaryną, pod kątem pierwszorzędownego punktu końcowego skuteczności – redukcja ryzyka udaru mózgu lub zatorowości układowej. Apiksaban w porównaniu z warfaryną redukował również znamienne ryzyko dużego krwawienia, w szczególności, co niezwykle ważne, mniej krwawień śródczaszkowych, u chorych z migotaniem przedsionków.

Wnioski

[Redacted content]

SŁOWA KLUCZOWE

Eliquis®, apiksaban, kwas acetylosalicylowy, warfaryna, migotanie przedsionków, profilaktyka zakrzepowo-zatorowa

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument – Apiksaban (Eliquis®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków. Analiza problemu decyzyjnego.⁴

2 CEL ANALIZY

[REDACTED]

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

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

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których porównywano leczenie apiksabanem (Eliquis®) [REDACTED]

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących Eliquis® oraz wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki zakrzepowo-zatorowej w migotaniu przedsionków:

- MEDLINE (PubMed): 1966 – 11.01.2013,
- EMBASE: 1980 – 11.01.2013,
- Cochrane Library: do 11.01.2013.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
 - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
 - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
 - DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),

- FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
- HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),
- DAHTA (*Deutsche Agentur für Health Technology Assessment*).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

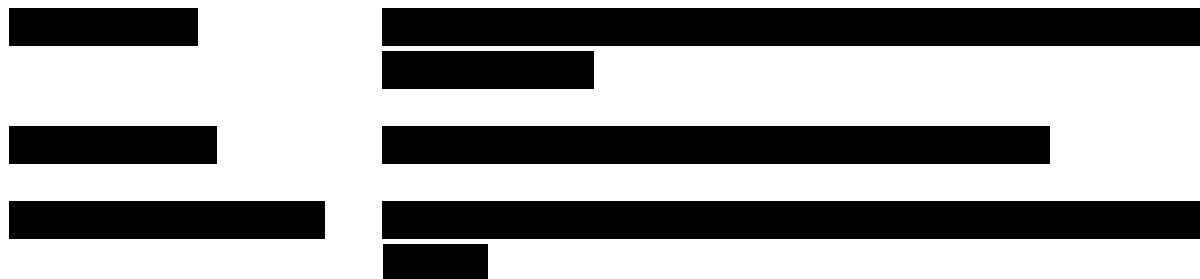
Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (K.G.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (badania pierwotne - aneks 8.1, 8.2, 8.3; opracowania wtórne – aneks 8.3, 8.4, 8.5). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (D.G., K.G.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

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



3.3 Kryteria wykluczenia badań

<i>Metodyka badania:</i>	badania kliniczne bez randomizacji, listy do redakcji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i pogładowe,
<i>Punkty końcowe:</i>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia,
<i>Stan publikacji</i>	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2007 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), raporty badań klinicznych, badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji.

3.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.7) przez jednego z autorów opracowania (K.G.) a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (D.G.), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.6)⁵. Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*),
- udziału sponsora.

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 (Tab. 2).

Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.6 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe, mediany, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego. Wyniki poszczególnych badań klinicznych prezen-

towano przy pomocy wartości względnych i bezwzględnych. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p=0,05$.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę zgodnie z zaleceniami QUOROM.⁶ Do metaanalizy stosowano program RevMan wersja 5.0.21.⁷ Warunkiem przeprowadzenia metaanalizy było podanie w publikacji wyniku w postaci odsetka pacjentów lub średniej z odchyleniem standardowym lub w formie umożliwiającej wyliczenie tych wartości. Z założenia stosowano stały model danych (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*).

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych, obliczano ryzyko względne (RR – ang. *relative risk*) wraz z 95% przedziałem ufności i poziomem istotności statystycznej, na podstawie danych o liczebności grup i liczbie zdarzeń z publikacji źródłowych. Obliczone wartości ryzyka mogą nieznacznie różnić się od podanych w publikacjach źródłowych, ze względu na zastosowaną inną metodę statystyczną. W przypadku, gdy w publikacjach źródłowych brak było liczebności grup lub liczby zdarzeń, wartość RR szacowano na podstawie opublikowanej częstości występowania zdarzenia (%/rok). Wówczas RR obliczano jako stosunek częstości występowania zdarzenia w grupie eksperymentalnej do częstości występowania zdarzenia w grupie kontrolnej. Przedział ufności cytowano za publikacją źródłową.

W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku, obliczano dodatkowe parametry bezwzględne: różnicę ryzyka (RD – ang. *risk difference*).

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych i metaanaliz) wstępnie odnaleziono 35 publikacji w tym 9 przeeglądów systematycznych z metaanalizą wyników badań dotyczących stosowania leków przeciwkrzepliowych w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z AF (Miller 2012,⁸ Mantha 2012,⁹ Adam 2012,¹⁰ Agarwal 2012,¹¹ Baker 2012,¹² Capodanno 2012,¹³ Dentali 2012,¹⁴ Testa 2012,¹⁵ Sobieraj 2012¹⁶).

Ostatecznie do przeglądu włączono dwa przeglądy systematyczne: Mantha 2012 i Sobieraj 2012. Pozostałe opracowania wtórne wykluczono, ponieważ dotyczyły skumulowanej skuteczności i bezpieczeństwa nowych leków przeciwzakrzepowych w porównaniu z warfaryną.

Podsumowanie wyników odnalezionych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.1.

Ponadto, w wyniku przeszukiwania baz danych odnaleziono jeden niezależny raport HTA przygotowany przez Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta – Analysis we współpracy z CADTH (Kanada)¹⁷ dotyczący nowych leków przeciwzakrzepowych stosowanych u chorych z AF. (rozdział 4.1.2).

Do przeglądu włączono również opublikowane po dacie wyszukiwania (tj. po 11.01.2013) rekomendacje NICE tzw. *Final Appraisal Determination*,¹⁸ oraz rekomendację szkockiej agencji SMC (*Scottish Medicine Consortium*),¹⁹ dotyczące stosowania apiksabanu w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki zakrzepowo-zatorowej w tym stosowania apiksabanu u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków szerzej opisano w dokumencie zawierającym analizę problemu decyzyjnego dotyczącą Eliquis®.⁴

Zestawienie włączonych badań wtórnych przedstawiono w aneksie 8.8. Podsumowanie odrzuconych publikacji badań wtórnych, wraz z powodem odrzucenia, przedstawiono w aneksie 8.10.

4.1.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

Wśród zakwalifikowanych opracowań wtórnych znalazły się dwie publikacje, które stanowiły: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych (apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu) (Mantha 2012) w profilakty-

ce zakrzepowo-zatorowej u chorych z AF oraz wpływu terapii przeciwplatekowej i przeciwzakrzepowej na objawy żołądkowo-jelitowe u chorych z AF (Sobieraj 2012).

Wnioski autorów przeglądów włączonych do opracowania przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3 Zestawienie wyników z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz.

Badanie wtórne	Podtyp badania*	Liczba włączonych badań pierwotnych IA	Ocenił punkty końcowe i uzyskane wyniki
Mantha 2012	IA	3 RCT w tym 1 RCT apiksabanu w porównaniu z warfaryną (ARISTOTLE, N=18201)	<p>Porównanie bezpośrednie wskazało przewagę apiksabanu w porównaniu z warfaryną pod względem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • złożonego punktu końcowego: udar mózgu lub zatorowość układowa (OR=0,79; 95%CI: %CI: 0,66; 0,95), • dużego krwawienia (OR=0,69; 95%CI: %CI: 0,60; 0,80), • krwawienia wewnątrzczaszkowego (OR=0,42; 95%CI: %CI: 0,30; 0,58), • udaru krwotocznego (OR= 0,51 (95%CI: %CI: 0,35; 0,75), <p>Ponadto wykazano tendencję apiksabanu w porównaniu z warfaryną do zmniejszania ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (OR=0,89; 95%CI: %CI: 0,79; 1,00). Leczenie apiksabanem nie różniło się istotnie od leczenia warfaryną pod względem ryzyka udaru niedokrwienego lub nieokreślonego (OR= 0,92; 95%CI: 0,74; 1,14), zawału serca (OR=0,88; 95%CI: %CI: 0,66; 1,17) i krwawienia do przewodu pokarmowego (OR=0,88; 95%CI: %CI: 0,67; 1,14).</p>
Sobieraj 2012	I B	16 RCT w tym 1 RCT apiksabanu w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym (AVERROES, N=5599)	Dane z jednego randomizowanego badania wykazały, że odsetek ogólnych zaburzeń układu pokarmowego nie różnił się w grupie stosujących apiksaban w porównaniu z grupą stosujących kwas acetylosalicylowy (odpowiednio 2,2% w porównaniu do 2,5%). W badaniu apiksabanu nie raportowano przerwania leczenia z powodu zaburzeń układu pokarmowego, zaburzeń górnych dróg pokarmowych, biegunki lub nudności.
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., str. 16-17, Tab. 2.			

4.1.2 Raporty HTA

Do opracowania włączono jeden niezależny raport HTA przygotowany przez Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta – Analysis we współpracy z CADTH (Kanada). Celem raportu było porównanie skuteczności nowych leków przeciwzakrzepowych stosowanych u chorych z AF (apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu) w porównaniu z warfaryną. Ponadto wykonano porównanie pośrednie leków przez wspólny komparator – warfarynę. Do przeglądu włączono dwa badania apiksabanu w porównaniu z warfaryną (ARISTOTLE i ARISTOTLE-J).

Analiza wykazała przewagę apiksabanu w porównaniu do warfaryny pod względem: zapobiegania udarom mózgu lub zatorowości układowej (OR=0,79; 95%CI: 0,66; 0,95), występowania dużego krwawienia (OR=0,69; 95%CI: 0,60; 0,80), krwawienia wewnątrzczaszkowego (OR=0,42; 95%CI: 0,30; 0,58) oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (OR=0,89; 95%CI: 0,79; 0,997). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem ryzyka wystąpienia krwawienia do przewodu pokarmowego (OR=0,88; 95%CI: 0,67; 1,14) oraz zawału serca (OR=0,88; 95%CI: 0,66; 1,17).

Po dacie wyszukiwania (tj. po 11.01.2013) opublikowano rekomendacje NICE i SMC, dotyczące stosowania apiksabanu w prewencji udarów mózgu i zatorowości układowej u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Obie rekomendacje były pozytywne.

Zgodnie z rekomendacją NICE apiksaban był bardziej efektywny klinicznie w porównaniu z warfaryną, pod kątem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności – redukcja ryzyka udaru lub zatorowości układowej. Rada uznała, że apiksaban w porównaniu z warfaryną powodował mniej krwawień, w szczególności, co niezwykle ważne, mniej krwawień śródczaszkowych, u chorych z migotaniem przedsionków.

Zgodnie z rekomendacją SMC, apiksaban okazał się skuteczniejszy w prewencji udarów oraz zatorowości układowej w porównaniu do standardowego leczenia doustnego w dużym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu pacjentów z migotaniem przedsionków oraz co najmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Apiksaban redukował również znamienne ryzyko dużego krwawienia.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje bez dostępnych abstraktów oraz napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

██
██
██

Zidentyfikowano 12 prac przedstawiających wyniki badań klinicznych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 3 randomizowane badania kliniczne, opisane w 6 publikacjach:

- jedno badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym (AVERROES²⁰) oraz zaplanowaną na etapie protokołu badania, analizę w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wywiad udaru mózgu lub przemijającego ataku niedokrwienego (TIA – ang. *transient ischemic attack*) (Diener 2012²¹),
- dwa badania porównujące apiksaban z warfaryną (ARISTOTLE²², ARISTOTLE-J²³), oraz dwie zaplanowane na etapie protokołu badania, analizy w subpopulacjach pacjentów z badania ARISTOTLE wyodrębnionych ze względu na wywiad udaru mózgu lub TIA (Easton 2012²⁴) oraz ze względu na stopień niewydolności nerek (Hohnloser 2012²⁵).

Oboje analityków było zgodnych co do wszystkich badań z zakwalifikowanej listy. Listę publikacji włączonych do analizy zestawiono w aneksie 8.9.

Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w aneksie 0.

W toku poszukiwania nieopublikowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, przejrzano następujące bazy danych (22.11.2013): ClinicalTrials.gov oraz Controlled-Trials.com. Nie odnaleziono badań klinicznych apiksabanu w toku, poza zakończonymi badaniami włączonymi do analizy - AVERROES (NCT00496769) i ARISTOTLE (NCT00412984) oraz ARISTOTLE-J (NCT00787150).

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa apiksabanu w profilaktyce zakrzepowozatorowej w migotaniu przedsionków (diagram QUOROM).



4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Zestawienie charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 4.

Dwa z włączonych badań apiksabanu (AVERROES i ARISTOTLE) stanowiły duże próby kliniczne III fazy, do których zrandomizowano łącznie około 23 800 pacjentów. Oba badania były badaniami międzynarodowymi przeprowadzonymi m.in. w ośrodkach w Polsce.^{26,27} Badania przeprowadzone zostały w schemacie podwójnego zaślepienia. Badanie ARISTOTLE-J, było badaniem II fazy, przeprowadzonym z udziałem 222 pacjentów w ośrodkach w Japonii. W badaniu tym zastosowano zaślepienie tylko pomiędzy ramionami z różnymi dawkami apiksabanu (2,5 mg BID oraz 5 mg BID).

Skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu porównano z kwasem acetylosalicylowym (badanie AVERROES) oraz z warfaryną (badanie ARISTOTLE i ARISTOTLE-J). Zastosowane dawkowanie apiksabanu w badaniach AVERROES i ARISTOTLE było zgodne z zarejestrowanym²⁸. Z badania ARISTOTLE-J włączono do przeglądu tylko grupę otrzymujących apiksaban w dawce zgłoszonej do rejestracji w Europie tj. 5 mg BID. W badaniach AVERROES i ARISTOTLE możliwe było zmniejszenie dawkowania z 5 mg BID do 2,5 mg BID u pacjentów spełniających zdefiniowane kryteria (wiek >80 lat, masa ciała < 60 kg i poziom kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl). Apiksaban w dawce 2,5 mg BID otrzymywało 6% i 4,7% pacjentów, odpowiednio w badaniach AVERROES i ARISTOTLE.

W badaniu AVERROES dawkowanie ASA dobierano indywidualnie do pacjenta w ilości od 81mg (65% pacjentów) do 324 mg dziennie (7% pacjentów).

W obu badaniach apiksabanu dawkowanie warfaryny dostosowane było do wartości wskaźnika INR w zakresie 2,0-3,0. W badaniu ARISTOTLE-J, u osób w wieku > 70 lat obniżono górną granicę terapeutycznego zakresu wskaźnika INR do 2,6.

Badanie AVERROES zostało przedterminowo zakończone przez komitet bezpieczeństwa z uwagi na istotną przewagę apiksabanu pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego ($p < 0,0001$), przy bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa.²⁰ Średni okres obserwacji w badaniu wyniósł 1,1 roku.

W analizach subpopulacji z badań AVERROES (Diener 2012) i ARISTOTLE (Easton 2012), porównano skuteczność apiksabanu z warfaryną wśród chorych z wywiadem udaru mózgu lub przemijającym atakiem niedokrwinnym (TIA) oraz bez wywiadu przebytego udaru mózgu lub TIA.

Ponadto w analizie subpopulacji z badania ARISTOTLE (Hohnloser 2012) porównano skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu w subpopulacjach chorych wyodrębnionych ze względu na stopień niewydolności nerek. Stopień niewydolności nerek oceniano na podstawie wartości wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR – ang. *estimated glomerular filtration rate*) obliczanej na podstawie: wzoru Cockcroft–Gaulta, wzoru wg Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) oraz na podstawie stężenia w surowicy cystatyny C. Na podstawie wartości eGFR klasyfikowano pacjentów do następują-

cych subpopulacji: z prawidłową funkcją nerek (eGFR > 80 ml/min), z łagodną niewydolnością nerek (eGFR od 50 do 80 ml/min) i z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (eGFR ≤ 50 ml/min). W niniejszym przeglądzie uwzględniono wyniki w subpopulacji pacjentów z eGFR oszacowanym wg wzoru Cockcroft–Gault’a, jako najpowszechniej stosowanego w praktyce klinicznej.²⁹

Tab. 4 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej w migotaniu przedsionków.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Okres obserwacji	Liczebność populacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
apiksaban vs ASA									
AVERROES	36 krajów 522 ośrodki	średnia 1,1 lat	5599	wiek ≥ 50 lat, AF od co najmniej 6 miesięcy, ≥ 1 czynnik ryzyka udaru (przebyty udar lub TIA, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca, frakcja wyrzutowa lewokomorowa ≤ 35%, choroba naczyń obwodowych), pacjenci z przeciwwskazaniami do terapii VKA	apiksaban: 5 mg BID 2,5 mg BID* (N=2808)	ASA: 81-324 mg/dobę (N=2791)	tak	podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	równoległe
apiksaban vs warfaryna									
ARISTOTLE	39 krajów 1034 ośrodki	mediana 1,8 lat	18 201	pacjenci z AF lub trzepotaniem przedsionków lub z przynajmniej dwoma epizodami AF lub trzepotania przedsionków, ≥ 1 czynnik ryzyka udaru (wiek ≥ 75 lat, przebyty udar, TIA lub zator układu, niewydolność serca lub frakcja wyrzutowa lewokomorowa ≤ 40%, cukrzyca, nadciśnienie)	apiksaban: 5 mg BID 2,5 mg BID* (N=9120)	warfaryna: dawka dostosowana do utrzymania wskaźnika INR w zakresie 2,0-3,0 (N=9081)	tak	podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	równoległe

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Okres obserwacji	Liczebność populacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania	Rodzaj badania
ARISTOTLE-J	1 kraj (Japonia) 23 ośrodki	mediana 85 dni w ramieniu apiksabanu i 84 dni w ramieniu warfaryny**	222	pacjenci z AF, ≥ 1 czynnik ryzyka udaru (wiek ≥ 75 lat, lub frakcja wyrzutowa lewokomorowa $\leq 40\%$, nadciśnienie, cukrzyca, przeżyty udar lub TIA)	apiksaban: 5 mg BID (N=74) 2,5 mg BID (N=74)	warfaryna: dawka dostosowana do utrzymania wskaźnika INR w zakresie 2,0-3,0 lub 2,0-2,6 dla pacjentów w wieku > 70 lat (N=74)	tak	częściowo zaślepione***, kontrolowane badanie kliniczne	równoległe
<p>*dawka stosowana u pacjentów spełniających ≥ 2 z następujących kryteriów: wiek przynajmniej 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg, poziom kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl</p> <p>** mediana czasu trwania leczenia</p> <p>***zaślepienie zastosowano w odniesieniu do dawki apiksabanu, w ramieniu z warfaryną zastosowano schemat otwarty</p> <p>BID – dwa razy dziennie</p> <p>VKA (ang. <i>vitamin K antagonists</i>) – antagoniści witaminy K</p>									

4.2.2 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego

Badania pierwotne wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w aneksie 8.8.

4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Badania AVERROES oraz ARISTOTLE charakteryzowały się wysoką oceną w skali Jadad (po 5 pkt.), natomiast badanie ARISTOTLE-J umiarkowaną (2 punkty). Obniżona punktacja badania nie wynikała z błędów metodycznych, ale braku informacji w publikacji odnośnie sposobu randomizacji lub braku pełnego zaślepienia badania.

Badania włączone do przeglądu systematycznego stanowiły typ IIA wg klasyfikacji AOTM, z grupami równoległymi. Badanie AVERROES zaprojektowano by dowieść przewagę apiksabanu w porównaniu do ASA (*superiority*)³⁰. Badanie ARISTOTLE zaprojektowano by wykazać, że apiksaban jest nie gorszy niż warfaryna (*non-inferiority*). W badaniu ARISTOTLE-J nie testowano formalnej hipotezy ze względu na małą liczebność pacjentów w obu grupach.

Analizę skuteczności apiksabanu we wszystkich badaniach przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*). Analizę bezpieczeństwa w badaniach ARISTOTLE i ARISTOTLE-J przeprowadzono wg zmodyfikowanej analizy ITT, obejmującej pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Zestawienie ocen jakości badań klinicznych wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wg wytycznych AOTM, znajduje się w Tab. 5.

Tab. 5 Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej w migotaniu przedsionków według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
apiksaban vs ASA									
AVERROES	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	2	2	1 [†]	5	IIA	<i>superiority</i>	<i>ITT</i>	Bristol-Myers Squibb i Pfizer
apiksaban vs warfaryna									
ARISTOTLE	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	2 ^{††}	2	1	5	IIA	<i>non-inferiority</i>	<i>ITT*</i>	Bristol-Myers Squibb i Pfizer
ARISTOTLE-J	częściowo zaślepione**, kontrolowane badanie kliniczne	1	0	1	2	IIA	<i>brak formalnej hipotezy</i>	<i>ITT*</i>	Bristol-Myers Squibb i Pfizer
[†] uzupełniono na podstawie danych EMA ³¹ ^{††} uzupełniono na podstawie opublikowanego protokołu badania ARISTOTLE ³² * analiza skuteczności wg analizy ITT; analiza bezpieczeństwa wg zmodyfikowanej ITT, czyli obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku ** zaślepienie zastosowano w ramieniu apiksabanu, w ramieniu z warfaryną zastosowano schemat otwarty									

4.2.4 Opis populacji

Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu zawiera Tab. 6. Porównanie charakterystyki pacjentów w badaniach przedstawiono w Tab. 7.

Do badań apiksabanu kwalifikowano chorych z migotaniem przedsionków a w przypadku badania ARISTOTLE również z trzepotaniem przedsionków oraz co najmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru. W publikacji badania ARISTOTLE nie podano udziału odsetka pacjentów z trzepotaniem przedsionków.

Kryteria włączenia pacjentów nie różniły się pomiędzy badaniami pod względem czynników ryzyka udaru mózgu takich jak: wiek powyżej 75 lat, przebyty udar lub TIA, nadciśnienie oraz cukrzyca. Ponadto uwzględniano czynniki ryzyka udaru takie jak: niewydolność serca (frakcja wyrzutowa lewokomorowa \geq 35% w badaniu AVERROES vs $<$ 40% w pozostałych badaniach), niewydolność serca klasy \geq 2 wg skali NYHA (ang. *New York Heart Association*) w badaniu AVERROES i przebyta zatorowość układowa w badaniu ARISTOTLE.

Włączone badania różniły się pod względem kryteriów wykluczenia. W badaniu AVERROES wykluczano pacjentów, u których wystąpiło duże krwawienie w przeciągu ostatnich 6 miesięcy lub u których występowało wysokie ryzyko krwotoku. Do badań ARISTOTLE i ARISTOTLE-J nie włączano pacjentów, którzy przebyli udar mózgu lub TIA w przeciągu 7 dni przed randomizacją. Ponadto, w badaniu ARISTOTLE-J wykluczano pacjentów z niewydolnością serca klasy IV wg NYHA.

Pozostałe kryteria kwalifikacji i wykluczenia były podobne w każdym z włączonych badań.

We wszystkich badaniach średnia wieku pacjentów wyniosła około 70 lat. Udział mężczyzn w badaniu ARISTOTLE-J był największy i wyniósł średnio 83%, w porównaniu do ok. 60% w pozostałych badaniach. Odsetek pacjentów z napadowym migotaniem przedsionków był wyższy w badaniu AVERROES porównaniu do badania ARISTOTLE – odpowiednio 26% w porównaniu do 15%.



We wszystkich badaniach najczęściej występującymi u pacjentów dodatkowymi czynnikami udaru były: nadciśnienie tętnicze (około 85% pacjentów), wiek powyżej 75 roku życia (około 37% pacjentów), niewydolność serca (około 40% pacjentów; z wyjątkiem badania ARISTOTLE-J - tylko 1% pacjentów z niewydolnością serca).

W większości badań dopuszczone było stosowanie ASA w dawce nie przekraczającej 100 mg/d, z wyjątkiem badania ARISTOTLE, podczas którego możliwe było stosowanie ASA w dawce ≤ 165 mg/d. W badaniu ARISTOTLE -J równoległe leczenie ASA otrzymało około 20% w każdym z ramion badania. W badaniu ARISTOTLE w momencie randomizacji leczenie ASA otrzymywało około 30% pacjentów w każdym z ramion.

Do badania AVERROES zakwalifikowano pacjentów, u których występowały przeciwwskazania do stosowania antagonistów witaminy K (VKA) lub u których terapia VKA w ocenie lekarza była nieodpowiednia. Głównymi przyczynami, dla których leczenie VKA nie mogło być stosowane były trudności w pomiarze INR w ustalonych terminach (43% pacjentów) oraz w utrzymaniu wskaźnika INR w zakresie terapeutycznym (17% pacjentów). Terapia VKA została uznana za nieodpowiednią ze względu na umiarkowane ryzyko udaru i przeciwwskazania do terapii VKA w ocenie lekarza u 21% pacjentów. Pacjenci, którzy odmówili przyjmowania terapii VKA stanowili 37% (Tab. 8).

Tab. 6 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących apiksabanu.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
apiksaban vs ASA		
AVERROES	<ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 50 lat, - migotanie przedsionków w przebiegu 6 miesięcy przed włączeniem do badania, - co najmniej jeden z czynników ryzyka udaru: <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 75 lat, • przebyty udar lub TIA, • nadciśnienie wymagające leczenia, • cukrzyca, • niewydolność serca klasy 2 wg NYHA, • frakcja wyrzutowa lewokomorowa $\leq 35\%$. - pacjenci nieprzyjmujący terapii przeciwzakrzepowej VKA: wcześniejsze leczenie VKA było nieodpowiednie lub terapia VKA nie była wcześniej stosowana i przewiduje się, że będzie nieodpowiednia dla pacjenta. 	<ul style="list-style-type: none"> - schorzenia inne niż migotanie przedsionków, wymagające leczenia przeciwzakrzepowego, - wada zastawkowa wymagająca operacji, - występowanie dużego krwawienia w przebiegu ostatnich 6 mies. lub wysokie ryzyko krwotoku (np. aktywna choroba wrzodowa, poziom hemoglobiny $< 10 \times 10^5 / \text{mm}^3$ lub $< 10 / \text{dl}$, udar w przebiegu 10 dni, udokumentowana tendencja do krwotoków lub zaburzenia obrazu krwi), - nadużywanie alkoholu lub narkotyków, - przewidywana długość życia < 1 rok, - ciężka niewydolność nerek (stężenie kreatyniny $> 2,5$ mg/dl lub klirens kreatyniny < 25 ml/min, - podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej 2 razy powyżej górnej granicy normy lub całkowity poziom bilirubiny $> 1,5$ razy powyżej górnej granicy normy, - alergia na aspirynę.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
apiksaban vs warfaryna		
ARISTOTLE	<p>- migotanie lub trzepotanie przedsionków lub przynajmniej dwa epizody migotania lub trzepotania przedsionków w odstępach co najmniej 2 tyg. w przeciągu 12 mies. przed randomizacją,</p> <p>- co najmniej jeden z czynników ryzyka udaru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 75 lat, • przebyty udar mózgu, TIA, lub zatorowość układowa, • objawowa niewydolność serca w przeciągu ostatnich 3 miesięcy lub frakcja wyrzutowa lewokomorowa $<$ 40%, • cukrzyca, • nadciśnienie wymagające leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> - odwracalne migotanie przedsionków, - umiarkowane lub ciężkie zwężenie zastawki dwudzielnej, - schorzenia inne niż migotanie przedsionków, wymagające leczenia przeciwzakrzepowego (np. protetyczne zastawki serca), - przebyty udar mózgu w ciągu ostatnich 7 dni, - konieczność przyjmowania ASA w dawce $>$ 165 mg dziennie lub ASA i klopidogrelu, - ciężka niewydolność nerek (stężenie kreatyniny $>$ 2,5 mg/dl lub klirens kreatyniny $<$ 25 ml/min).
ARISTOTLE-J	<ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq 20 lat, - niezastawkowe migotanie przedsionków i co najmniej jeden czynnik ryzyka udaru: <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 75 lat, • zastoinowa niewydolność serca (frakcja wyrzutowa lewokomorowa \leq 40%), • nadciśnienie wymagające leczenia, • cukrzyca, • przebyty udar lub TIA. 	<ul style="list-style-type: none"> - ostatnio przebyty udar lub TIA, - zespół chorego węzła zatokowego lub ciężkie zaburzenia przewodzenia, - niekardiogeny udar wymagający leczenia ASA $>$ 100 mg/dzień lub jednoczesnego leczenia ASA i przeciwplatekowego, - przeciwwskazania do stosowania warfaryny, - ciężkie lub oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze, - niewydolność serca klasy IV wg NYHA, - małopłytkowość, - zaburzenia pracy wątroby: poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej \geq 2x powyżej górnej granicy normy, - zaburzenia czynności nerek: klirens kreatyniny $<$ 25 ml/dl, - rozpoznane lub przypuszczenie dziedzicznej tendencji do krwotoków, - planowany zabieg kardiowersji.

Tab. 7 Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania.

Charakterystyka pacjentów	AVERROES		ARISTOTLE		ARISTOTLE-J	
	apiksaban (N=2808)	ASA (N=2791)	apiksaban (N=9120)	warfaryna (N=9081)	apiksaban 5 mg BID (N=74)	warfaryna (N=74)
Wiek, lata, średnia (±SD)	70 (9)	70 (10)	mediana 70 IQR=63-76	mediana 70 IQR=63-76	70 (bd)	71 (bd)
Mężczyźni, n (%)	1660 (59)	1617 (58)	5867 (65)	5899 (65)	61 (82)	60 (81)
Czynniki ryzyka udaru, n (%):						
- wiek ≥ 75 lat,	-	-	2850 (31)	2828 (31)	23 (31)	23 (31)
- udar mózgu lub TIA,	390 (14)	374 (13)	1748 (19)*	1790 (20)*	26 (35)	20 (27)
- nadciśnienie tętnicze,	2408 (86)	2429 (87)	7962 (87)	7954 (88)	61 (82)	63 (85)
- niewydolność serca lub zmniejszona frakcja wyrzutowa lewokomorowa,			3235 (36)	3216 (35)	1 (1)	2 (3)
- niewydolność serca:	1118 (40)	1053 (38)	-	-	-	-
klasa 1-2 wg NYHA	932 (33)	878 (31)	-	-	-	-
klasa 3-4 wg NYHA	186 (7)	175 (6)	-	-	-	-
- frakcja wyrzutowa lewokomorowa ≤ 35%,	144 (5)	144 (5)	-	-	-	-
- choroby naczyń obwodowych,	66 (2)	87 (3)	-	-	-	-
- cukrzyca,	537 (19)	559 (20)	2284 (25)	2263 (25)	16 (22)	15 (20)
- zwężenie zastawki dwudzielnej.	64 (2)	50 (2)	-	-	-	-

Charakterystyka pacjentów	AVERROES		ARISTOTLE		ARISTOTLE-J	
	apiksaban (N=2808)	ASA (N=2791)	apiksaban (N=9120)	warfaryna (N=9081)	apiksaban 5 mg BID (N=74)	warfaryna (N=74)
Typ migotania przedsionków, n (%):						
- napadowe,	760 (27)	752 (27)	1374 (15)	1412 (16)	-	-
- przetrwałe,	587 (21)	590 (21)			-	-
- utrwalone.	1460 (52)	1448 (52)	7744 (85)**	7744 (85)**	-	-
Liczba punktów wg skali CHADS ₂ , n, (%):						
- średnia,	2,0±1,1	2,1±1,1	2,1±1,1	2,1±1,1	2,1	1,9
- 0-1,	1004 (36)	1022 (37)	3100 (34)	3083 (34)	27 (36)	37 (50)
- 2,	1045 (37)	954 (34)	3262 (36)	3254 (36)	24 (32)	16 (22)
- ≥ 3.	758 (27)	812 (29)	2758 (30)	2744 (30)	23 (31)	21 (28)
Stopień niewydolności nerek, (CLCr [†]), n (%):						
- prawidłowa funkcja nerek (>80 ml/min),	-	-	3761 (41)	3757 (41)	-	-
- łagodna niewydolność (>50-80 ml/min),	-	-	3817 (42)	3770 (42)	-	-
- umiarkowana niewyd. (>30-50 ml/min),	-	-	1365 (15)	1382 (15)	-	-
- ciężka niewydolność (≤ 30 ml/min)	-	-	137 (1,5)	133 (1,5)	-	-
Terapia VKA w przebiegu 30 dni przed randomizacją, n (%)	401 (14)	426 (15)	-	-	-	-
Terapia ASA w przebiegu 30 dni przed randomizacją, n (%)	2137 (76)	2081 (75)	-	-	-	-

Charakterystyka pacjentów	AVERROES		ARISTOTLE		ARISTOTLE-J	
	apiksaban (N=2808)	ASA (N=2791)	apiksaban (N=9120)	warfaryna (N=9081)	apiksaban 5 mg BID (N=74)	warfaryna (N=74)
Jednoczesne stosowanie ASA w trakcie badania, n (%)	-	-	2859 (31) ^{††}	2773 (30) ^{††}	20 (28)	19 (25)
<p>* poza udarem i TIA uwzględniono także przypadki zatorowości układowej ** łącznie pacjenci z przetrwałym lub utrwalonym migotaniem przedsionków † CLCr (ang. <i>creatinine clearance</i>) – klirens kreatyniny †† Leczenie otrzymane w momencie randomizacji.</p>						

Tab. 8 Najważniejsze przyczyny, dla których terapia VKA nie była właściwa u pacjentów włączonych do badania apiksabanu AVERROES.

Przyczyny dla których terapia VKA była niewłaściwa	apiksaban, n (%) (N=2808)	ASA, n (%) (N=2791)
brak możliwości utrzymania INR w przedziale terapeutycznym	465 (17)	468 (17)
brak możliwości pomiaru INR w ustalonych przedziałach czasowych	1196 (43)	1191 (43)
spodziewane trudności w kontakcie z pacjentem w przypadku pilnej zmiany dawki VKA	322 (11)	331 (12)
spodziewane trudności w stosowaniu się do zaleceń dotyczących terapii VKA przez pacjenta	437 (16)	405 (15)
umiarkowane ryzyko udaru (CHADS ₂ =1) oraz terapia VKA nie zalecana przez lekarza	590 (21)	605 (22)
umiarkowane ryzyko udaru (CHADS ₂ =1)	313 (11)	336 (12)
odmowa przyjmowania VKA przez pacjenta	1053 (38)	1039 (37)
odmowa przyjmowania VKA przez pacjenta, jako jedyna przyczyna	421 (15)	394 (14)
wiele przyczyn	1444 (51)	1440 (52)

4.2.5 Opis punktów końcowych

Poniższa tabela zawiera zestawienie pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych przyjętych w poszczególnych badaniach apiksabanu zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

Tab. 9 Porównanie punktów końcowych w badaniach apiksabanu włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
apiksaban vs ASA		
AVERROES	<ul style="list-style-type: none"> - udar mózgu (niedokrwienność lub krwotoczny) lub zatorowość układowa, - duże krwawienie, zdefiniowane jako jawne klinicznie krwawienie, któremu towarzyszy co najmniej jeden z następujących: <ul style="list-style-type: none"> • spadek poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w ciągu 24 godz., • transfuzja ≥ 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych, • krwawienie w krytycznej lokalizacji (wewnątrzczaszkowe, wewnątrzrdzeniowe, wewnątrzgałkowe, do osierdzia, do stawów, do mięśni, do przestrzeni zaotrzewnowej) lub prowadzące do zgonu. 	<ul style="list-style-type: none"> - złożony punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn naczyniowych. <u>trzeciorzędowe punkty końcowe:</u>³³ - zgon z jakiegokolwiek przyczyny, - złożony punkt końcowy: udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn naczyniowych lub duże krwawienie (korzyść kliniczna netto).
apiksaban vs warfaryna		
ARISTOTLE	<ul style="list-style-type: none"> - udar mózgu (niedokrwienność lub krwotoczny) lub zatorowość układowa, - duże krwawienie wg kryteriów <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> (ISTH), zdefiniowanych jako jawne krwawienie, któremu towarzyszy co najmniej jeden z następujących: <ul style="list-style-type: none"> • spadek stężenia hemoglobiny o 2 g/dl, • transfuzja ≥ 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych, • występujące w krytycznej lokalizacji lub prowadzące do zgonu. 	<ul style="list-style-type: none"> - zgon z jakiegokolwiek przyczyny, - zawał mięśnia sercowego, - krwawienie wg kryteriów <i>Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries</i> (GUSTO)* i <i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i> (TIMI)** - złożony punkt końcowy: duże krwawienie lub istotne klinicznie mniejsze krwawienie - krwawienie ogółem, - inne zdarzenia niepożądane, - zaburzenie funkcjonowania wątroby.
ARISTOTLE-J	<ul style="list-style-type: none"> - złożony punkt końcowy: krwawienie duże lub istotne klinicznie mniejsze krwawienie 	<ul style="list-style-type: none"> - duże krwawienie, - istotne klinicznie mniejsze krwawienie, - udar mózgu lub zatorowość układowa, - złożony punkt końcowy: udar mózgu, zatorowość układowa lub zgon, - złożony punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego lub zgon.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
* kryteria krwawień wg GUSTO zamieszczono w aneksie 8.14		
** kryteria krwawień wg TIMI zamieszczono w aneksie 8.15		

4.2.6 Skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu w porównaniu z warfaryną

Skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu w profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków oceniano w jednym dużym, międzynarodowym badaniu III fazy - ARISTOTLE (18 000 pacjentów) oraz jednym mniejszym, przeprowadzonym w Japonii badaniu II fazy – ARISTOTLE-J (222 pacjentów).

4.2.6.1 Skuteczność apiksabanu w porównaniu z warfaryną

4.2.6.1.1 Złożony punkt końcowy: udar mózgu lub zatorowość układowa

Ryzyko wystąpienia udaru mózgu lub zatorowości układowej w grupie apiksabanu było o 20% mniejsze w porównaniu do ryzyka w grupie warfaryny w ogólnej populacji pacjentów (RR=0,80; 95%CI: 0,67; 0,95; Tab. 10).

Analiza skuteczności w subpopulacjach pacjentów wykazała, że ryzyko wystąpienia udaru lub zatorowości układowej w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą warfaryny było istotnie mniejsze w subpopulacji pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (Tab. 10).

Tab. 10 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: udar mózgu lub zatorowość układowa. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	Apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
wszyscy pacjenci										
udar lub zatorowość układowa	ARISTOTLE	212	9120	2,3	265	9081	2,9	0,012	0,80 (0,67; 0,95) p=0,0124	-0,006 (-0,011; -0,001) p=0,0122
brak udaru lub TIA w wywiadzie										
udar lub zatorowość układowa	ARISTOTLE	139	7426	1,9	167	7339	2,3	0,085	0,82 (0,66; 1,03) p=0,086	-
przeżyty udar lub TIA										

Punkt końcowy	Kod badania	Apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
udar lub zatorowość układowa	ARISTOTLE	73	1694	4,3	98	1742	5,6	0,076	0,77 (0,57; 1,03) p=0,077	-
prawidłowa funkcja nerek										
udar lub zatorowość układowa	ARISTOTLE	70	3761	1,9	79	3757	2,1	0,452	0,89 (0,64; 1,22) p=0,4528	-
łagodna niewydolność nerek										
udar lub zatorowość układowa	ARISTOTLE	87	3817	2,3	116	3770	3,1	0,031	0,74 (0,56; 0,97) p=0,032	-0,008 (-0,015; -0,001) p=0,0314
umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek										
udar lub zatorowość układowa	ARISTOTLE	54	1502	3,6	69	1515	4,6	0,183	0,79 (0,56; 1,12) p=0,1840	-

4.2.6.1.2 Udar mózgu

Ryzyko wystąpienia udaru mózgu bez względu na rodzaj w badaniu ARISTOTLE było mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą warfaryny (RR=0,79; 95%CI: 0,66; 0,95; p=0,013). W badaniu ARISTOTLE-J nie odnotowano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia udaru mózgu pomiędzy grupami (Ryc. 2). Wynik metaanalizy obu badań wskazuje na istotnie mniejsze ryzyko udaru mózgu w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą warfaryną (RR=0,78; 95%CI: 0,65; 0,94; Tab. 11, Ryc. 2).

W grupie apiksabanu w porównaniu z grupą warfaryny zaobserwowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia: udaru krwotocznego, udaru prowadzącego do zgonu oraz udaru prowadzącego do zgonu lub inwalidztwa. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem ryzyka udaru niedokrwienego lub nieokreślonego (Tab. 11).

Analiza skuteczności w subpopulacjach pacjentów wykazała, że terapia apiksabanem w porównaniu z terapią warfaryną wiązała się z istotnie mniejszym ryzykiem (Tab. 11):

- udaru krwotocznego w każdej z subpopulacji bez względu na wywiad udaru lub TIA, oraz w subpopulacjach pacjentów z łagodną i umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek,
- udaru mózgu bez względu na rodzaj w subpopulacji pacjentów z wywiadem udaru lub TIA,

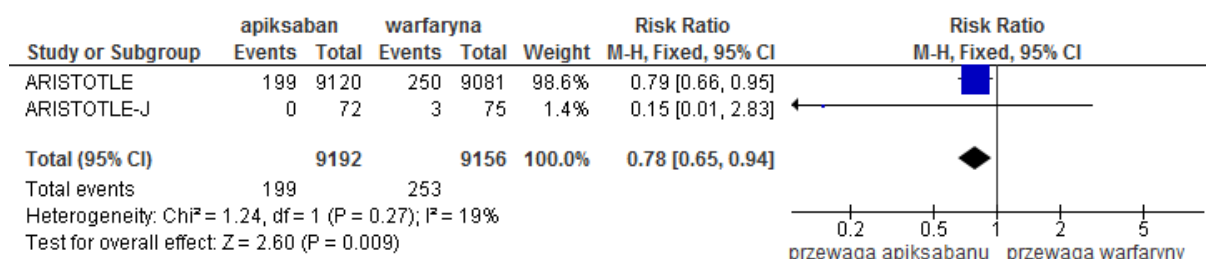
- udaru mózgu prowadzącego do zgonu lub niepełnosprawności w subpopulacji pacjentów bez wywiadu przebytego udaru lub TIA.

Tab. 11 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: udar mózgu ogółem i według rodzaju. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
wszyscy pacjenci										
udar mózgu ogółem	ARISTOTLE	199	9120	2,2	250	9081	2,8	0,013	0,78 (0,65; 0,98) p=0,009 Ryc. 2	-0,006 (-0,010; -0,001) p=0,009
	ARISTOTLE-J	0	71	0,0	3	75	4,0	0,245		
udar niedokrwieny lub nieokreślony	ARISTOTLE	162	9120	1,8	175	9081	1,9	0,451	0,92 (0,75; 1,14) p=0,451	-
udar krwotoczny	ARISTOTLE	40	9120	0,4	78	9081	0,9	<0,001	0,51 (0,35; 0,75) p<0,001	-0,004 (-0,007; -0,002) p<0,001
udar prowadzący do zgonu	ARISTOTLE	42	9120	0,5	67	9081	0,7	0,015	0,62 (0,42; 0,92) p=0,016	-0,003 (-0,005; -0,001) p=0,015
udar prowadzący do inwalidztwa lub zgonu	ARISTOTLE	84	9120	0,9	117	9081	1,3	0,018	0,71 (0,54; 0,94) p=0,018	-0,00 (-0,01; -0,00) p=0,020
brak udaru lub TIA w wywiadzie										
udar mózgu ogółem	ARISTOTLE	132	7426	1,8	154	7339	2,1	0,157	0,85 (0,67; 1,07) p=0,1578	-
udar niedokrwieny lub nieokreślony	ARISTOTLE	105	7426	1,4	107	7339	1,5	0,822	0,97 (0,74; 1,27) p=0,8222	-
udar krwotoczny	ARISTOTLE	28	7426	0,4	47	7339	0,6	0,024	0,59 (0,37; 0,94) p=0,0261	-0,003 (-0,005; 0,000) p=0,0246
udar prowadzący do inwalidztwa lub zgonu	ARISTOTLE	46	7426	0,6	76	7339	1,0	0,005	0,60 (0,42; 0,86) p=0,0058	-0,004 (-0,007; -0,001) p=0,0053
przebyty udar lub TIA										

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
udar mózgu ogółem	ARISTOTLE	67	1694	4,0	96	1742	5,5	0,032	0,72 (0,53; 0,97) p=0,0329	-0,016 (-0,030; -0,001) p=0,0315
udar niedokrwienny lub nieokreślony	ARISTOTLE	57	1694	3,4	68	1742	3,9	0,399	0,86 (0,61; 1,22) p=0,3996	-
udar krwotoczny	ARISTOTLE	12	1694	0,7	31	1742	1,8	0,005	0,40 (0,21; 0,77) p=0,0065	-0,011 (-0,018; -0,003) p=0,0045
udar prowadzący do inwalidztwa lub zgonu	ARISTOTLE	39	1694	2,3	46	1742	2,6	0,523	0,87 (0,57; 1,33) p=0,5235	-
prawidłowa funkcja nerek										
udar niedokrwienny lub nieokreślony	ARISTOTLE	52	3761	1,4	56	3757	1,5	0,694	0,93 (0,64; 1,35) p=0,6942	-
udar krwotoczny	ARISTOTLE	16	3761	0,4	19	3757	0,5	0,609	0,84 (0,43; 1,63) p=0,6095	-
łagodna niewydolność nerek										
udar niedokrwienny	ARISTOTLE	65	3817	1,7	75	3770	2,0	0,354	0,86 (0,62; 1,19) p=0,3544	-
udar krwotoczny	ARISTOTLE	16	3817	0,4	36	3770	1,0	0,005	0,44 (0,24; 0,79) p=0,0060	-0,005 (-0,009; -0,002) p=0,0048
umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek										
udar niedokrwienny	ARISTOTLE	45	1502	3,0	43	1515	2,8	0,797	1,06 (0,70; 1,59) p=0,7969	-
udar krwotoczny	ARISTOTLE	7	1502	0,5	23	1515	1,5	0,004	0,31 (0,13; 0,71) p=0,0060	-0,011 (-0,018; -0,003) p=0,0035

Ryc. 2 Metaanaliza skuteczności apiksabanu w porównaniu z warfaryną: udar ogółem. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.6.1.3 Przemijający atak niedokrwienny (TIA)

Częstość wystąpienia przemijającego ataku niedokrwiennego oceniano w badaniu ARISTOTLE-J. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia nie różniło się istotnie pomiędzy grupą apiksabanu a grupą warfaryny (Tab. 12).

Tab. 12 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: przemijający atak niedokrwienny. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
przemijający atak niedokrwienny	ARISTOTLE-J	0	143	0,0	1	75	1,3	0,344	0,18 (0,01; 4,27) p=0,285	-

4.2.6.1.4 Zatorowość układowa

Zdarzenia zatorowości układowej raportowano w badaniu ARISTOTLE. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia nie różniło się istotnie pomiędzy grupą leczonych apiksabanem a warfaryną (Tab. 13).

Tab. 13 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: zatorowość układowa. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
zatorowość układowa	ARISTOTLE	15	9120	0,2	17	9081	0,2	0,714	0,88 (0,44; 1,76) p=0,715	-

4.2.6.1.5 Złożony punkt końcowy: zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich

Częstość złożonego punktu końcowego: zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich oceniano w badaniu ARISTOTLE. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego nie różniło się istotnie pomiędzy grupą apiksabanu a warfaryny (Tab. 14).

Tab. 14 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich	ARISTOTLE	7	9120	0,1	9	9081	0,1	0,611	0,77 (0,29; 2,08) p=0,612	-

4.2.6.1.6 Zawał mięśnia sercowego

Częstość zawału mięśnia sercowego oceniano w badaniu ARISTOTLE. Nie odnotowano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia pomiędzy analizowanymi grupami (Tab. 15).

Tab. 15 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: zawał mięśnia sercowego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
zawał mięśnia sercowego	ARISTOTLE	90	9120	1,0	102	9081	1,1	0,368	0,88 (0,66; 1,16) p=0,368	-

4.2.6.1.7 Zgon

Częstość zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oceniano w badaniu ARISTOTLE. Ryzyko zgonu było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą warfaryny, wynik był istotny statystycznie i wskazywał na przewagę apiksabanu (RR=0,90; 95%CI: 0,81; 0,998; p=0,046; Tab. 16).

Tab. 16 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: zgon. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
wszyscy pacjenci										
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	ARISTOTLE	603	9120	6,6	669	9081	7,4	0,046	0,90 (0,81; 0,998) p=0,046	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,050
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	ARISTOTLE	bd	9120	1,8*	bd	9081	2,02*	NA	0,89 (0,76; 1,04)** p=bd	-
zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	ARISTOTLE	bd	9120	1,14*	bd	9081	1,12*	NA	0,93 (0,77; 1,13)** p=bd	-
brak udaru lub TIA w wywiadzie										
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	ARISTOTLE	474	7426	6,4	519	7336	7,1	0,093	0,90 (0,80; 1,02) p=0,0936	-
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	ARISTOTLE	236	7426	3,2	268	7336	3,7	0,112	0,87 (0,73; 1,03) p=0,1122	-
przeżyty udar lub TIA										
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	ARISTOTLE	129	1694	7,6	150	1742	8,6	0,285	0,88 (0,71; 1,11) p=0,2858	-
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	ARISTOTLE	72	1694	4,3	76	1742	4,4	0,871	0,97 (0,71; 1,34) p=0,8710	-
prawidłowa funkcja nerek										
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	ARISTOTLE	169	3761	4,5	195	3757	5,2	0,159	0,87 (0,71; 1,06) p=0,1597	-
łagodna niewydolność nerek										

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	ARISTOTLE	244	3817	6,4	251	3770	6,7	0,640	0,96 (0,81; 1,14) p=0,6398	-
umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek										
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	ARISTOTLE	188	1502	12,5	221	1515	14,6	0,097	0,86 (0,72; 1,03) p=0,0971	-
* %/rok										
** wartość 95%CI za Granger 2011										

4.2.6.1.8 Pozostałe złożone punkty końcowe (ZPK)

W badaniu ARISTOTLE oceniano dodatkowo dwa złożone punkty końcowe, które przedstawiono w Tab. 17. Ryzyko wystąpienia każdego z punktów końcowych było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą warfaryny.

Tab. 17 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: pozostałe złożone punkty końcowe. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
udar, zatorowość układowa lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny	ARISTOTLE	752	9120	8,2	837	9081	9,2	0,020	0,89 (0,81; 0,98) p=0,020	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,020
udar, zatorowość układowa, zawał mięśnia sercowego lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny	ARISTOTLE	810	9120	8,9	906	9081	10,0	0,011	0,89 (0,81; 0,97) p=0,011	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,010

4.2.6.1.9 Korzyść kliniczna netto

W badaniu ARISTOTLE oceniano dwa złożone punkty końcowe, określone jako korzyść kliniczna netto (ang. *net clinical benefit*). Zarówno ryzyko wystąpienia udaru mózgu,

zatorowości układowej lub dużego krwawienia jak i ryzyko udaru mózgu, zatorowości układowej, dużego krwawienia lub zgonu były mniejsze w grupie leczonych apiksabaniem w porównaniu z grupą leczonych warfaryną (Tab. 18).

Tab. 18 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: korzyść kliniczna netto. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
korzyść kliniczna netto										
udar mózgu, zatorowość układowa lub duże krwawienie	ARISTOTLE	521	9088	5,7	666	9052	7,4	0,046	0,78 (0,70; 0,87) p<0,0001	-0,02 (-0,02; -0,01) p<0,001
udar mózgu, zatorowość układowa, duże krwawienie lub zgon	ARISTOTLE	1009	9088	11,1	1168	9052	12,9	<0,001	0,86 (0,80; 0,93) p<0,001	-0,02 (-0,03; -0,01) p<0,001

4.2.6.2 Bezpieczeństwo apiksabanu w porównaniu z warfaryną

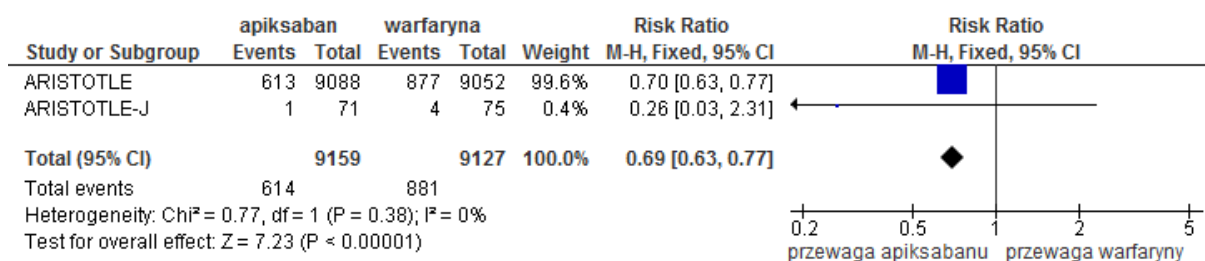
4.2.6.2.1 Złożony punkt końcowy: duże krwawienie lub istotnie klinicznie mniejsze krwawienie

W badaniu ARISTOTLE i ARISTOTLE-J oceniano złożony punkt końcowy: duże krwawienie lub istotnie klinicznie mniejsze krwawienie. W badaniu ARISTOTLE ryzyko wystąpienia zdarzenia było znamienne mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą z warfaryną (RR=0,70; 95%CI: 0,63; 0,77). W badaniu ARISTOTLE-J nie odnotowano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia pomiędzy grupami. Metaanaliza obu badań wskazuje na przewagę apiksabanu pod względem ryzyka wystąpienia dużego krwawienia lub istotnego klinicznie pomiędzy badanymi grupami (RR=0,69; 95%CI: 0,63; 0,77; Ryc. 3; Tab. 19).

Tab. 19 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: duże krwawienie lub istotne klinicznie mniejsze krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			Warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
duże krwawienie lub istotne klinicznie mniejsze krwawienie	ARISTOTLE	613	9088	6,7	877	9052	9,7	<0,001	0,69 (0,63; 0,77) p<0,0001 Ryc. 3	-0,03 (-0,04; -0,02) p<0,0001
	ARISTOTLE-J	1	71	1,4	4	75	5,3	0,367		

Ryc. 3 Metaanaliza bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z warfaryną: duże krwawienie lub istotne klinicznie mniejsze krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.6.2 Duże krwawienie

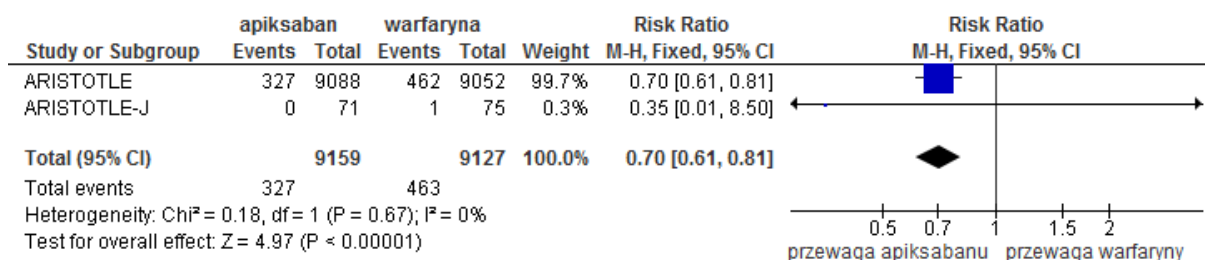
Częstość dużego krwawienia oceniano w badaniu ARISTOTLE oraz ARISTOTLE-J. W badaniu ARISTOTLE ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było znacząco mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą warfaryny (RR=0,70; 95%CI: 0,61; 0,81). W badaniu ARISTOTLE-J nie odnotowano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia dużych krwawień pomiędzy grupami. Metaanaliza obu badań wykazała, że ryzyko wystąpienia dużego krwawienia w grupie apiksabanu było znacząco mniejsze w porównaniu z grupą warfaryny (RR=0,70; 95%CI: 0,61; 0,81). Stosowanie apiksabanu wiązało się ze zmniejszeniem bezwzględnego ryzyka wystąpienia niekorzystnego zdarzenia o 2% (RD=-0,02; 95%CI: -0,02; -0,01; Tab. 20, Ryc. 4).

Analiza bezpieczeństwa w subpopulacjach wykazała, że stosowanie apiksabanu w porównaniu z warfaryną wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem dużego krwawienia w subpopulacji pacjentów z wywiadem udaru lub TIA oraz w subpopulacjach z łagodną oraz umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (Tab. 20).

Tab. 20 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: duże krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			Warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
wszyscy pacjenci										
duże krwawienie	ARISTOTLE	327	9088	3,6	462	9052	5,1	<0,001	0,70 (0,61; 0,81) p<0,0001 Ryc. 4	-0,02 (-0,02; -0,01) p<0,0001
	ARISTOTLE-J	0	71	0,0	1	75	1,3	1,000		
brak udaru lub TIA w wywiadzie										
duże krwawienie	ARISTOTLE	250	7401	3,4	356	7371	4,8	<0,001	0,70 (0,60; 0,82) p<0,0001	-0,015 (-0,021; -0,008) p<0,0001
przebyty udar lub TIA										
duże krwawienie	ARISTOTLE	77	1687	4,6	106	1735	6,1	0,045	0,75 (0,56; 0,99) p=0,045	-0,015 (-0,030; 0,000) p=0,044
prawidłowa funkcja nerek										
duże krwawienie	ARISTOTLE	96	3761	2,6	119	3757	3,2	0,108	0,81 (0,62; 1,05) p=0,1105	-
łagodna niewydolność nerek										
duże krwawienie	ARISTOTLE	157	3817	4,1	199	3770	5,3	0,016	0,78 (0,64; 0,96) p=0,0167	-0,012 (-0,021; -0,002) p=0,0164
umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek										
duże krwawienie	ARISTOTLE	73	1502	4,9	142	1515	9,4	<0,001	0,52 (0,39; 0,68) p<0,0001	-0,045 (-0,063; -0,027) p<0,0001

Ryc. 4 Metaanaliza bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z warfaryną: duże krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.6.2.3 Duże krwawienie w zależności od lokalizacji

Częstość dużego krwawienia w zależności od lokalizacji oceniano w badaniu ARISTOTLE. Ryzyko wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz krwawienia w pozostałych lokalizacjach, nie uwzględniającego krwawienia do przewodu pokarmowego, było mniejsze u pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu do leczonych warfaryną (odpowiednio RR= 0,42; 95%CI: 0,31; 0,59 i RR=0,81; 95%CI: 0,69; 0,94). Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia krwawienia do przewodu pokarmowego (Tab. 21).

Stosowanie apiksabanu w porównaniu z warfaryną wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem krwawienia wewnątrzczaszkowego o 56% w grupie pacjentów bez udaru lub TIA w wywiadzie oraz o 62% u pacjentów z wywiadem udaru lub TIA (Tab. 21).

Tab. 21 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: duże krwawienie w zależności od lokalizacji. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
wszyscy pacjenci										
krwawienie wewnątrzczaszkowe	ARISTOTLE	52	9088	0,6	122	9052	1,3	0,000	0,42 (0,31; 0,59) p<0,0001	-0,01 (-0,01; -0,00) p<0,001
krwawienie do przewodu pokarmowego	ARISTOTLE	105	9088	1,2	119	9052	1,3	0,331	0,88 (0,68; 1,14) p=0,332	-
krwawienie w pozostałych lokalizacjach	ARISTOTLE	275	9088	3,0	340	9052	3,8	0,007	0,81 (0,69; 0,94) p=0,007	-0,01 (-0,01; -0,00) p=0,007
brak udaru lub TIA w wywiadzie										
krwawienie wewnątrzczaszkowe	ARISTOTLE	37	7401	0,5	81	7371	1,1	0,000	0,45 (0,31; 0,67) p=0,0001	-0,006 (-0,009; -0,003) p<0,0001
krwawienie do przewodu pokarmowego	ARISTOTLE	87	7401	1,2	97	7371	1,3	0,442	0,89 (0,67; 1,19) p=0,442	-
przebyty udar lub TIA										
krwawienie wewnątrzczaszkowe	ARISTOTLE	15	1687	0,9	41	1735	2,4	0,001	0,38 (0,21; 0,68) p=0,001	-0,015 (-0,023; -0,006) p<0,001
krwawienie do przewodu pokarmowego	ARISTOTLE	18	1687	1,1	22	1735	1,3	0,584	0,84 (0,45; 1,56) p=0,585	-

4.2.6.2.4 Istotnie klinicznie mniejsze krwawienie

Częstość istotnego klinicznie krwawienia oceniano w badaniu ARISTOTLE-J. Nie odnotowano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia pomiędzy analizowanymi grupami (Tab. 22).

Tab. 22 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: istotne klinicznie mniejsze krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
istotne klinicznie mniejsze krwawienie	ARISTOTLE-J	1	71	1,4	3	75	4,0	0,620	0,35 (0,04; 3,31) p=0,361	-

4.2.6.2.5 Małe krwawienie

Częstość małego krwawienia oceniano w badaniu ARISTOTLE-J. Nie odnotowano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia pomiędzy analizowanymi grupami (Tab. 23).

Tab. 23 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: małe krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
małe krwawienie	ARISTOTLE-J	18	71	25,4	10	75	13,3	0,065	1,90 (0,94; 3,84) p=0,073	-

4.2.6.2.6 Krwawienie ogółem

Częstość krwawienia bez względu na rodzaj i stopień nasilenia oceniano w badaniu ARISTOTLE. Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą warfaryny (RR=0,77; 95%CI: 0,73; 0,80). Stosowanie apiksabanu wiązało się ze zmniejszeniem bezwzględnego ryzyka wystąpienia niekorzystnego zdarzenia o 8% (Tab. 24).

Istotną różnicę pomiędzy terapią apiksabanem a warfaryną w ryzyku wystąpienia krwawienia bez względu na rodzaj wykazano zarówno w subpopulacji pacjentów z wywiadem udaru lub TIA jak i bez udaru lub TIA w wywiadzie (Tab. 24).

Tab. 24 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: krwawienie ogółem. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
wszyscy pacjenci										
krwawienie ogółem	ARISTOTLE	2356	9088	25,9	3060	9052	33,8	<0,001	0,77 (0,73; 0,80) p<0,0001	-0,08 (-0,09; -0,07) p<0,0001
brak udaru lub TIA w wywiadzie										
krwawienie ogółem	ARISTOTLE	1899	7401	25,5	2441	7371	33,1	<0,001	0,77 (0,74; 0,81) p<0,0001	-0,075 (-0,089; -0,060) p<0,0001
przebyty udar lub TIA										
krwawienie ogółem	ARISTOTLE	457	1687	27,1	619	1735	35,7	<0,001	0,76 (0,69; 0,84) p<0,0001	-0,086 (-0,117; -0,055) p<0,0001

4.2.6.2.7 Zdarzenia krwotoczne wg klasyfikacji GUSTO oraz TIMI

W badaniu ARISTOTLE dodatkowo oceniano częstość zdarzeń krwotocznych wg klasyfikacji GUSTO oraz TIMI (opis klasyfikacji w aneksie 8.14 i 8.15).

Ryzyko wystąpienia ciężkiego krwawienia oraz złożonego punktu końcowego: ciężkie krwawienie lub umiarkowane krwawienie wg klasyfikacji GUSTO było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą warfaryny. Ryzyko wystąpienia dużego krwawienia oraz złożonego punktu końcowego: duże krwawienie lub małe krwawienie wg klasyfikacji TIMI było mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą z warfaryny (Tab. 25).

Tab. 25 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: zdarzenia krwotoczne wg klasyfikacji GUSTO oraz TIMI. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
klasyfikacja GUSTO										
ciężkie krwawienie	ARISTOTLE	80	9088	0,9	172	9052	1,9	<0,001	0,46 (0,36; 0,60) p<0,0001	-0,010 (-0,014; -0,007) p<0,0001
ciężkie krwawienie lub umiarkowane krwawienie	ARISTOTLE	199	9088	2,2	328	9052	3,6	<0,001	0,60 (0,51; 0,72) p<0,0001	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,001
klasyfikacja TIMI										
duże krwawienie	ARISTOTLE	148	9088	2,6	256	9052	4,1	<0,001	0,58 (0,47; 0,70) p<0,0001	-0,012 (-0,016; -0,008) p<0,0001
duże krwawienie lub małe krwawienie	ARISTOTLE	239	9088	1,6	370	9052	2,8	<0,001	0,64 (0,55; 0,76) p<0,0001	-0,015 (-0,020; -0,009) p<0,0001

4.2.6.2.8 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych bez względu na rodzaj zaburzeń raportowano w badaniach ARISTOTLE i ARISTOTLE-J. Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu ARISTOTLE było istotnie mniejsze w grupie pacjentów leczonych apiksabanem (RR=0,96; 95%CI: 0,92; 1,00; p=0,040). W badaniu ARISTOTLE-J nie odnotowano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami. Metaanaliza obu badań wykazała przewagę apiksabanu w porównaniu z warfaryną pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (Ryc. 5). Stosowanie apiksabanu wiązało się ze zmniejszeniem bezwzględnego ryzyka wystąpienia niekorzystnego zdarzenia o 1% (RD=-0,01; 95%CI: -0,03; -0,00; Tab. 26;).

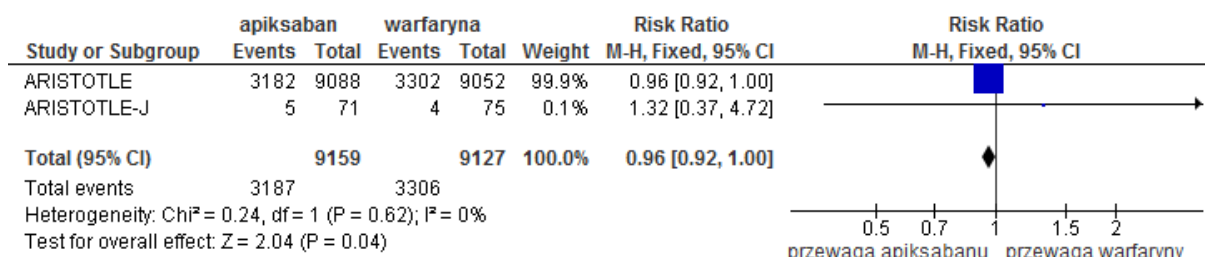
Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem ryzyka: ciężkich zdarzeń niepożądanych zależnych od leczenia, migotania przedsionków oraz zapalenia płuc (Tab. 26).

Tab. 26 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	ARISTOTLE	3182	9088	35,0	3302	9052	36,5	0,040	0,96 (0,92; 1,00) p=0,040 Ryc. 5	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,046
	ARISTOTLE-J	5	72	4,2	4	75	5,3	0,740		
ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	ARISTOTLE-J	0	71	0,0	1	75	1,3	1,000	0,35 (0,01; 8,50) p=0,5203	-
SAE: migotanie przedsionków	ARISTOTLE	301	9088	3,3	287	9052	3,2	0,591	1,04 (0,89; 1,22) p=0,5906	-
SAE: zapalenie płuc	ARISTOTLE	202	9088	2,2	231	9052	2,6	0,146	0,87 (0,72; 1,05) p=0,1467	-

SAE (ang. *severe adverse event*) – ciężkie zdarzenie niepożądane

Ryc. 5 Metaanaliza bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z warfaryną: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.6.2.9 Zdarzenia niepożądane ogółem

Częstość zdarzeń niepożądanych bez wyróżnienia rodzaju zaburzeń raportowano w badaniu ARISTOTLE oraz ARISTOTLE-J.

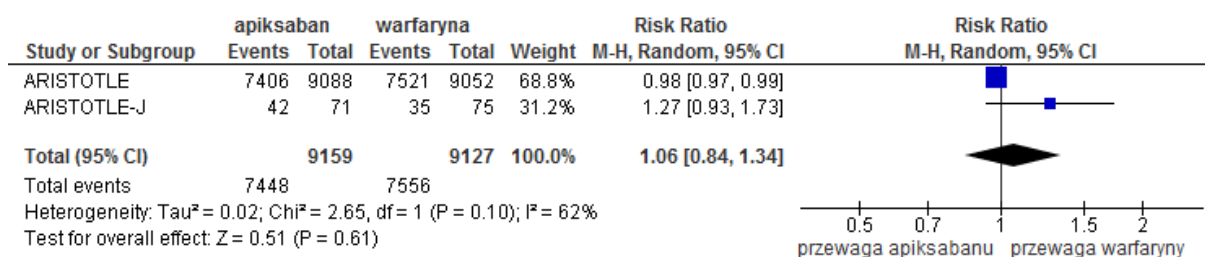
Ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu ARISTOTLE było istotnie mniejsze w grupie pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z pacjentami leczonymi warfaryną (RR=0,98; 95%CI: 0,97; 0,99).

W trakcie badania ARISTOTLE-J nie odnotowano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami (Ryc. 6). Metaanaliza obu badań wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą warfaryny (Tab. 27, Ryc. 6).

Tab. 27 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR	RD
		n	N	%	n	N	%		(95%CI: %CI)	(95%CI: %CI)
zdarzenia niepożądane ogółem	ARISTOTLE	7406	9088	81,5	7521	9052	83,1	0,005	1,06 (0,84; 1,34) p=0,61 Ryc. 6	-
	ARISTOTLE-J	42	71	59,2	35	75	46,7	0,131		
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	ARISTOTLE-J	17	71	23,9	10	75	13,3	0,099	1,80 (0,88; 3,65) p=0,106	-

Ryc. 6 Metaanaliza bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z warfaryną: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.6.2.10 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano w badaniu ARISTOTLE oraz ARISTOTLE-J. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia w badaniu ARISTOTLE było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą warfaryny (RR=0,90; 95%CI: 0,82; 1,00). W trakcie badania ARISTOTLE-J nie odnotowano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami (Ryc. 7). Metaanaliza obu badań wskazuje na tendencję apiksabanu w porównaniu z warfaryną do zmniejszania ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,90; 95%CI: 0,82; 1,00; p=0,05; Tab. 28; Ryc. 7).

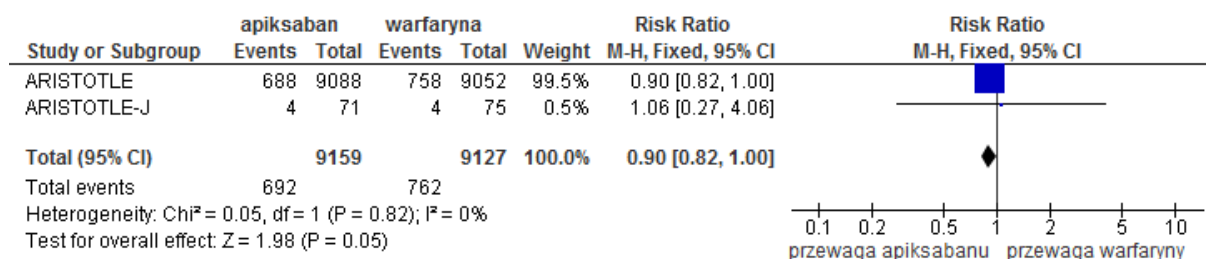
W badaniu ARISTOTLE-J nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (Tab. 28).

Tab. 28 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
przerwanie leczenia z powodu AE	ARISTOTLE	688	9088	7,6	758	9052	8,4	0,046	0,90 (0,82; 1,00) p=0,05 Ryc. 7	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,058
	ARISTOTLE-J	4	71	5,6	4	75	5,3	1,000		
przerwanie leczenia z powodu AE związanych z leczeniem	ARISTOTLE-J	2	71	4,2	1	75	1,3	0,426	2,11 (0,20; 22,79) p=0,538	-

AE (ang. *adverse event*) – zdarzenie niepożądane

Ryc. 7 Metaanaliza bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z warfaryną: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne.



4.2.6.2.11 Pozostałe zdarzenia niepożądane

W Tab. 29 zestawiono pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu ARISTOTLE lub ARISTOTLE-J. Nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia którychkolwiek z pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych u pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z leczonymi warfaryną.

Tab. 29 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
krwawienie z nosa z jakiegokolwiek powodu	ARISTOTLE-J	4	71	5,6	4	75	5,3	0,682	1,06 (0,27; 4,06) p=0,9365	-
krwawienie z nosa związane z leczeniem	ARISTOTLE-J	2	71	2,8	4	75	5,3	1,000	0,53 (0,10; 2,79) p=0,4527	-
obecność krwi w moczu z jakiegokolwiek powodu	ARISTOTLE-J	3	71	4,2	3	75	4,0	1,000	1,06 (0,22; 5,06) p=0,9453	-
obecność krwi w moczu związana z leczeniem	ARISTOTLE-J	3	71	4,2	3	75	4,0	1,000	1,06 (0,22; 5,06) p=0,9453	-
zapalenie nosogardzieli z jakiegokolwiek powodu	ARISTOTLE-J	8	71	11,3	7	75	9,3	0,700	1,21 (0,46; 3,16) p=0,7009	-
ALT > 3x powyżej normy	ARISTOTLE	100	8790	1,1	89	8759	1,0	0,435	1,12 (0,84; 1,49) p=0,4356	-
AST lub ALT ≥ 3x powyżej normy i bilirubina całkowita ≥ 2x powyżej normy	ARISTOTLE	30	8788	0,3	31	8756	0,4	0,887	0,96 (0,58; 1,59) p=0,8867	-
AST lub ALT ≥ 3x powyżej normy i bilirubina całkowita ≥ 2x powyżej normy i alkaliczna fosfataza <2x poniżej normy	ARISTOTLE	17	8786	0,2	19	8755	0,2	0,731	0,89 (0,46; 1,71) p=0,7308	-

Punkt końcowy	Kod badania	apiksaban			warfaryna			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
ALT (ang. <i>alanine aminotransferase</i>) – aminotransferaza alaninowa AST (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>) – aminotransferaza asparaginianowa										

4.2.7 Skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym

Dane dotyczące skuteczności bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z ASA w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z migotaniem przedsionków oceniano w jednym badaniu - AVERROES.

4.2.7.1 Skuteczność apiksabanu w porównaniu z ASA

4.2.7.1.1 Złożony punkt końcowy: udar lub zatorowość układowa

Ryzyko wystąpienia udaru lub zatorowości układowej w grupie otrzymujących apiksaban stanowiło 45% ryzyka w grupie otrzymujących ASA. Stosowanie apiksabanu wiązało się ze zmniejszeniem bezwzględnego ryzyka wystąpienia niekorzystnego zdarzenia o 2% (Tab. 30).

Ryzyko wystąpienia udaru mózgu lub zatorowości układowej było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą ASA zarówno w subpopulacji pacjentów z wywiadem udaru lub TIA oraz bez udaru lub TIA w wywiadzie (Tab. 30).

Tab. 30 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: udar lub zatorowość układowa. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
wszyscy pacjenci									
udar mózgu lub zatorowość układowa	51	2808	1,8	113	2791	4,0	<0,001	0,45 (0,32; 0,62) p<0,0001	-0,02 (-0,03; -0,01) p<0,0001
brak udaru lub TIA w wywiadzie									
udar mózgu lub zatorowość układowa	41	2417	1,70	80	2415	3,31	<0,001	0,51 (0,35; 0,74) p<0,001	-0,02 (-0,02; -0,01) p<0,001
przeżyty udar lub TIA									

Punkt końcowy	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
udar mózgu lub zatorowość układu	10	390	2,56	33	374	8,82	<0,001	0,29 (0,15; 0,58) p<0,001	-0,06 (-0,10; -0,03) p<0,001

*wszystkie zdarzenia, które wystąpiły do ostatniej wizyty

4.2.7.1.2 Udar mózgu

Leczenie apiksabanem w porównaniu z leczeniem ASA wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia udaru mózgu bez względu na rodzaj (RR=0,46; 95%CI: 0,33; 0,65), udaru niedokrwienego (RR=0,37; 95%CI: 0,25; 0,55) oraz udaru mózgu prowadzącego do zgonu lub inwalidztwa (RR=0,43; 95%CI: 0,28; 0,65). Terapia apiksabanem i ASA nie różniły się istotnie pod względem ryzyka wystąpienia udaru krwotocznego i udaru nieokreślonego (Tab. 31).

Ryzyko wystąpienia udaru mózgu bez względu na rodzaj, udaru niedokrwienego i udaru prowadzącego do zgonu lub inwalidztwa było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą ASA zarówno w subpopulacji pacjentów z wywiadem udaru lub TIA oraz bez udaru lub TIA w wywiadzie (Tab. 31).

Tab. 31 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: udar mózgu ogółem i według rodzaju. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
wszyscy pacjenci									
udar mózgu ogółem	49	2808	1,7	105	2791	3,8	<0,001	0,46 (0,33; 0,65) p<0,001	-0,02 (-0,03; -0,01) p<0,001
udar niedokrwieny	35	2808	1,25	93	2791	3,33	<0,001	0,37 (0,25; 0,55) p<0,001	-0,02 (-0,03; -0,01) p<0,001
udar krwotoczny	6	2808	0,21	9	2791	0,32	0,431	0,66 (0,24; 1,86) p=0,434	-
udar nieokreślony	9	2808	0,32	4	2791	0,14	0,168	2,24 (0,69; 7,25) p=0,180	-

Punkt końcowy	Apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
udar prowadzący do zgonu lub inwalidztwa	31	2808	1,10	72	2791	2,58	<0,001	0,43 (0,28; 0,65) p<0,001	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,001
brak udaru lub TIA w wywiadzie									
udar mózgu ogółem	39	2417	1,61	75	2415	3,11	0,001	0,52 (0,35; 0,76) p<0,001	-0,02 (-0,02; -0,01) p<0,001
udar niedokrwienny lub nieokreślony	34	2417	1,41	70	2415	2,90	<0,001	0,49 (0,32; 0,73) p<0,001	-0,02 (-0,02; -0,01) p<0,001
udar krwotoczny	5	2417	0,21	5	2415	0,21	0,999	1,00 (0,29; 3,45) p=0,999	-
udar prowadzący do zgonu lub inwalidztwa	24	2417	0,99	49	2415	2,03	0,003	0,49 (0,30; 0,79) p=0,004	-0,01 (-0,02; -0,003) p=0,003
przebyty udar lub TIA									
udar mózgu ogółem	10	390	2,56	30	374	8,02	0,001	0,32 (0,16; 0,64) p=0,001	-0,06 (-0,09; -0,02) p<0,001
udar niedokrwienny lub nieokreślony	9	390	2,31	27	374	7,22	0,001	0,32 (0,15; 0,67) p=0,003	-0,05 (-0,08; -0,02) p=0,001
udar krwotoczny	1	390	0,26	4	374	1,07	0,208	0,24 (0,03; 2,14) p=0,2	-
udar prowadzący do zgonu lub inwalidztwa	7	390	1,79	23	374	6,15	0,002	0,29 (0,13; 0,67) p=0,004	-0,04 (-0,07; -0,02) p=0,002

4.2.7.1.3 Zatorowość układu

W Tab. 32 zestawiono częstość występowania zatorowości układowej podczas badania AVERROES. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą ASA (RR=0,15; 95%CI: 0,03; 0,68; Tab. 32).

Tab. 32 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: zatorowość układowa. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
zatorowość układowa	2	2808	0,1	13	2791	0,5	<0,001	0,15 (0,03; 0,68) p=0,013	-0,004 (-0,007; -0,001) p=0,004

4.2.7.1.4 Zawał mięśnia sercowego

Ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego nie różniło się istotnie w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą ASA w ogólnej populacji pacjentów oraz zarówno w subpopulacji pacjentów z wywiadem udaru mózgu lub TIA oraz bez udaru mózgu lub TIA w wywiadzie (Tab. 33).

Tab. 33 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: zawał mięśnia sercowego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
wszyscy pacjenci									
zawał mięśnia sercowego	24	2808	0,85	28	2791	1,00	0,562	0,85 (0,50; 1,47) p=0,563	-
brak udaru lub TIA w wywiadzie									
zawał mięśnia sercowego	18	2417	0,74	24	2415	0,99	0,351	0,75 (0,41; 1,38) p=0,353	-
przebyty udar lub TIA									
zawał mięśnia sercowego serca	6	390	1,54	4	374	1,07	0,753	1,44 (0,41; 5,06) p=0,571	-

4.2.7.1.5 Zgon

Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz zgonu z przyczyn naczyniowych było podobne w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą ASA w populacji ogólnej oraz zarówno w subpopulacji pacjentów z wywiadem udaru lub TIA jak i bez udaru lub TIA w wywiadzie (Tab. 34).

Tab. 34 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz zgon z przyczyn naczyniowych. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
wszyscy pacjenci									
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	111	2808	3,95	140	2791	5,02	0,055	0,79 (0,62; 1,01) p=0,055	-
zgon z przyczyn naczyniowych	84	2808	2,99	96	2791	3,44	0,342	0,87 (0,65; 1,16) p=0,342	-
brak udaru lub TIA w wywiadzie									
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	89	2417	3,68	113	2415	4,68	0,083	0,79 (0,60; 1,03) p=0,0843	-
zgon z przyczyn naczyniowych	68	2417	2,81	76	2415	3,15	0,495	0,89 (0,65; 1,23) p=0,4956	-
przebyty udar lub TIA									
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	22	390	5,64	27	374	7,22	0,373	0,78 (0,45; 1,35) p=0,3748	-
zgon z przyczyn naczyniowych	16	390	4,10	20	374	5,35	0,417	0,77 (0,40; 1,46) p=0,4184	-

4.2.7.1.6 Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych

Terapia apiksabanem w porównaniu z terapią ASA wiązała się z mniejszym ryzykiem hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie apiksabanu było o 20% mniejsze w porównaniu z grupą ASA (RR=0,80; 95%CI: 0,71; 0,91; Tab. 35).

Tab. 35 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	367	2808	13,1	455	2791	16,3	0,001	0,80 (0,71; 0,91) p<0,001	-0,03 (-0,05; -0,01) p<0,001

4.2.7.1.7 Pozostałe złożone punkty końcowe (ZPK)

W badaniu AVERROES oceniano dodatkowo dwa złożone punkty końcowe, które przedstawiono w Tab. 36. Ryzyko wystąpienia każdego z punktów końcowych było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą ASA.

Tab. 36 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: pozostałe złożone punkty końcowe. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
udar, zatorowość układowa lub zgon	143	2808	5,09	223	2791	7,99	<0,001	0,64 (0,52; 0,78) p<0,0001	-0,03 (-0,04; -0,02) p<0,001
udar, zatorowość układowa, zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn naczyniowych	132	2808	4,70	197	2791	7,06	<0,001	0,67 (0,54; 0,83) p<0,001	-0,02 (-0,04; -0,01) p<0,001

4.2.7.1.8 Korzyść kliniczna netto

Korzyść kliniczną netto w badaniu AVERROES stanowił złożony punkt końcowy: udar, zatorowość układowa, zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn naczyniowych lub dużych krwawień. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie pacjentów leczonych apiksabanem stanowiło 74% ryzyka w grupie pacjentów leczonych ASA (Tab. 37).

Tab. 37 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: korzyść kliniczna netto. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
udar mózgu, zatorowość układowa, zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn naczyniowych lub duże krwawienie	163	2808	5,80	220	2791	7,88	0,002	0,74 (0,61; 0,90) p=0,002	-0,02 (-0,03; -0,01) p=0,002

4.2.7.2 Bezpieczeństwo apiksabanu w porównaniu z ASA

4.2.7.2.1 Duże krwawienie

Terapia apiksabanem w porównaniu z terapią ASA nie różniła się istotnie pod względem ryzyka wystąpienia dużego krwawienia w populacji ogólnej oraz zarówno w subpopulacji pacjentów z wywiadem udaru lub TIA jak i bez udaru lub TIA w wywiadzie (Tab. 38).

Tab. 38 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: duże krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
wszyscy pacjenci									
krwawienie duże	44	2808	1,57	39	2791	1,40	0,600	1,12 (0,73; 1,72) p=0,600	-
krwawienie duże*	45	bd	1,4**	29	bd	0,9**	bd	1,56 (0,96; 2,45)*** p=0,07	-
brak udaru lub TIA w wywiadzie									
krwawienie duże	30	2417	1,24	28	2415	1,16	0,794	1,07 (0,64; 1,79) p=0,794	-
przebyty udar lub TIA									
krwawienie duże	14	390	3,59	11	374	2,9	0,614	1,22 (0,56; 2,65) p=0,615	-
* populacja „on-treatment”, obejmująca zdarzenia, które wystąpiły u pacjentów podczas leczenia (tj. ≤ 2 dni po trwałym przerwaniu leczenia) ** %/rok *** 95%CI za Connolly 2011									

4.2.7.2.2 Duże krwawienie w zależności od lokalizacji

W badaniu AVERROES oceniano występowanie dużego krwawienia w zależności od lokalizacji. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego lub zewnątrzczaszkowego, krwawienia do przewodu pokarmowego w populacji ogólnej oraz zarówno w subpopulacji pacjentów z wywiadem udaru lub TIA jak i bez udaru lub TIA w wywiadzie (Tab. 39).

Tab. 39 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: duże krwawienie w zależności od lokalizacji. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	Apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
wszyscy pacjenci									
krwawienie wewnątrzczaszkowe, w tym:	11	2808	0,39	13	2791	0,47	0,672	0,84 (0,38; 1,87) p=0,672	-
• krwawienie podtwardówkowe	4	2808	0,14	2	2791	0,07	0,418	1,99 (0,36; 10,84) p=0,427	-
• pozostałe duże krwawienie wewnątrzczaszkowe	1	2808	0,04	2	2791	0,07	0,560	0,50 (0,05; 5,48) p=0,568	-
krwawienie pozaczaszkowe lub niesklasyfikowane w tym:	33	2808	1,18	27	2791	0,97	0,450	1,21 (0,73; 2,01) p=0,451	-
• krwawienie do przewodu pokarmowego	12	2808	0,43	14	2791	0,50	0,683	0,85 (0,39; 1,84) p=0,683	-
• krwawienie inne niż do przewodu pokarmowego	20	2808	0,71	13	2791	0,47	0,228	1,53 (0,76; 3,07) p=0,232	-
brak udaru lub TIA w wywiadzie									
krwawienie wewnątrzczaszkowe	7	2417	0,29	8	2415	0,33	0,795	0,87 (0,32; 2,41) p=0,795	-
krwawienie zewnątrzczaszkowe lub niesklasyfikowane	23	2417	0,95	21	2415	0,87	0,764	1,09 (0,61; 1,97) p=0,764	-
krwawienie do przewodu pokarmowego	8	2417	0,33	9	2415	0,37	0,807	0,89 (0,34; 2,30) p=0,807	-
przeżyty udar lub TIA									
krwawienie wewnątrzczaszkowe	4	390	1,03	5	374	1,34	0,748	0,77 (0,21; 2,84) p=0,691	-

Punkt końcowy	Apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
krwawienie zewnętrzne lub niesklasyfikowane	10	390	2,56	6	374	1,60	0,354	1,60 (0,59; 4,35) p=0,359	-
krwawienie do przewodu pokarmowego	4	390	1,03	5	374	1,34	0,748	0,77 (0,21; 2,84) p=0,691	-

4.2.7.2.3 Duże krwawienie prowadzące do zgonu

Ryzyko wystąpienia dużego krwawienia prowadzącego do zgonu nie różniło się istotnie pomiędzy grupą apiksabanu a grupą ASA (Tab. 40).

Tab. 40 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: duże krwawienie prowadzące do zgonu. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
duże krwawienie prowadzące do zgonu	4	2808	0,14	6	2791	0,21	0,520	0,66 (0,19; 2,35) p=0,523	-

4.2.7.2.4 Istotne klinicznie mniejsze krwawienie

Ryzyko wystąpienia istotnego klinicznie krwawienia nie różniło się istotnie pomiędzy grupą apiksabanu a grupą ASA (Tab. 41).

Tab. 41 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: istotne klinicznie krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
istotne klinicznie mniejsze krwawienie	96	2808	3,42	84	2791	3,01	0,386	1,14 (0,85; 1,52) p=0,386	-

4.2.7.2.5 Małe krwawienie

Ryzyko wystąpienia małego krwawienia było podobne w obu analizowanych grupach; wynik bliski istotności statystycznej wskazywał na tendencję do przewagi ASA (RR=1,22; 95%CI: 0,99; 1,50; Tab. 42).

Tab. 42 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: małe krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
małe krwawienie	188	2808	6,70	153	2791	5,48	0,058	1,22 (0,99; 1,50) p=0,0582	-

4.2.7.2.6 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych różniło się istotnie pomiędzy grupami i było o 19% mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu do grupy ASA (RR=0,81; 95%CI: 0,74; 0,89; Tab. 43).

Tab. 43 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	622	2808	22,15	760	2791	27,23	<0,001	0,81 (0,74; 0,89) p<0,0001	-0,05 (-0,07; -0,03) p<0,001

4.2.7.2.7 Zdarzenia niepożądane ogółem

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych bez względu na rodzaj zaburzeń i ich nasilenie było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą ASA (RR=0,83; 95%CI: 0,78; 0,88; Tab. 44).

Tab. 44 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
zdarzenia niepożądane ogółem	1063	2808	37,86	1276	2791	45,72	<0,001	0,83 (0,78; 0,88) p<0,0001	-0,08 (-0,10; -0,05) p<0,001

4.2.7.2.8 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była mniejsza w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą ASA i wyniosła odpowiednio 17,9%/rok w porównaniu do 20,5%/rok. Ryzyko przerywania leczenia było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą ASA (RR=0,87; 95%CI: 0,78; 0,99; p=0,03).

Tab. 45 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Punkt końcowy	apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%/rok	n	N	%/rok		p-value	p-value
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	bd	2808	17,9	bd	2791	20,5	bd	RR=0,87 (0,78; 0,99)* p=0,030	-0,026** (bd) p=bd
* 95%CI za Connolly 2011 ** oszacowane na podstawie częstości występowania zdarzenia w grupie apiksabanu i w grupie ASA bd – brak danych									

4.2.7.2.9 Zdarzenia niepożądane

W Tab. 46 zestawiono zdarzenia niepożądane raportowane podczas badania AVERROES. W grupie apiksabanu w porównaniu z grupą ASA zaobserwowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia: zakażenia (RR=0,79; 95%CI: 0,62; 1,00), zaburzeń układu nerwowego (RR= 0,46; 95%CI: 0,36; 0,59) oraz zaburzeń naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym (RR=0,40; 95%CI: 0,29; 0,54). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami.

Tab. 46 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: pozostałe zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.

Zdarzenie	Apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
zaburzenia serca ogółem	316	2808	11,25	338	2791	12,11	0,318	0,93 (0,80; 1,07) p=0,318	-
arytmia	120	2808	4,27	126	2791	4,51	0,660	0,95 (0,74; 1,21) p=0,660	-
zaburzenia tętnic wieńcowych	61	2808	2,17	69	2791	2,47	0,456	0,88 (0,63; 1,24) p=0,457	-
niewydolność serca	121	2808	4,31	130	2791	4,66	0,528	0,93 (0,73; 1,18) p=0,529	-
zaburzenia układu pokarmowego	68	2808	2,42	78	2791	2,79	0,381	0,87 (0,63; 1,19) p=0,382	-
zakażenie	117	2808	4,17	148	2791	5,30	0,045	0,79 (0,62; 1,00) p=0,046	-0,01 (-0,02; -0,00) p=0,05
uraz, zatrucie i powikłania	61	2808	2,17	61	2791	2,19	0,973	0,99 (0,70; 1,41) p=0,973	-
nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony	55	2808	1,96	57	2791	2,04	0,823	0,96 (0,66; 1,38) p=0,823	-
zaburzenia układu nerwowego ogółem	85	2808	3,03	183	2791	6,56	0,000	0,46 (0,36; 0,59) p<0,0001	-0,02 (-0,03; -0,01) p<0,001
zaburzenia naczyniowe w ośrodkowym układzie nerwowym	54	2808	1,92	135	2791	4,84	0,000	0,40 (0,29; 0,54) p<0,0001	-0,03 (-0,04; -0,02) p<0,001
zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	69	2808	2,46	75	2791	2,69	0,587	0,91 (0,66; 1,26) p=0,587	-

Zdarzenie	Apiksaban			ASA			p-value	RR (95%CI)	RD (95%CI)
	n	N	%	n	N	%		p-value	p-value
AST lub ALT \geq 3x powyżej normy	38	2808	1,35	44	2791	1,58	0,487	0,86 (0,56; 1,32) p=0,487	-
AST lub ALT \geq 10x powyżej normy	4	2808	0,14	5	2791	0,18	0,732	0,80 (0,21; 2,96) p=0,732	-
AST lub ALT \geq 3x powyżej normy i bilirubina całkowita \geq 2x powyżej normy	6	2808	0,21	10	2791	0,36	0,311	0,60 (0,22; 1,64) p=0,316	-

ALT (ang. *alanine aminotransferase*) – aminotransferaza alaninowa
 AST (ang. *aspartate aminotransferase*) – aminotransferaza asparaginianowa

4.2.8 Informacje na temat bezpieczeństwa terapii skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W analizie problemu decyzyjnego przedstawiono zakres zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem apiksabanu w profilaktyce zatorowo zakrzepowej u chorych z migotaniem przedsionków.⁴ W dniu 21.01.2013 przeszukano strony internetowe URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa apiksabanu, które zostały opublikowane po publikacji ChPL Eliquis® przez EMA oraz FDA. Ponadto nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa apiksabanu na stronie internetowej URPL.

5 OGRANICZENIA ANALIZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2 Wyniki

Apiksaban vs warfaryna (2 RCT; N=18 349)

Odnaleziono dwa badania apiksabanu w porównaniu z warfaryną – III fazy ARISTOTLE (N=18201) oraz II fazy ARISTOTLE-J (N=222). W badaniu ARISTOTLE głównym punktem końcowym oceniającym skuteczność było łącznie wystąpienie udaru mózgu lub zatoru układowego. Głównym punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo było wystąpienie dużego krwawienia zdefiniowanego wg ISTH.

W zakresie efektywności klinicznej apiksaban w porównaniu do warfaryny:

- znamienne statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń:

- złożonego punktu końcowego: udar mózgu lub zatorowość układowa (pierwszorzędowy punkt końcowy) (RR=0,80; 95%CI: 0,67; 0,95; p=0,012; metaanaliza z 2 RCT),
- udaru mózgu ogółem, bez względu na rodzaj (RR=0,78; 95%CI: 0,65; 0,94; p=0,009; 1 RCT),
- udaru krwotocznego mózgu (RR=0,51; 95%CI: 0,35; 0,75; p<0,001; 1 RCT),
- udaru mózgu prowadzącego do zgonu (RR=0,62; 95%CI: 0,42; 0,92; p=0,016; 1 RCT),
- udaru mózgu prowadzącego do inwalidztwa lub zgonu (RR=0,71; 95%CI: 0,54; 0,94; p=0,018; 1 RCT),
- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,90; 95%CI: 0,81; 0,998; p=0,046; 1 RCT),
- złożonego punktu końcowego: udar mózgu, zatorowość układowa lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,89; 95%CI: 0,81; 0,98; p=0,02; 1 RCT),
- złożonego punktu końcowego: udar mózgu, zatorowość układowa, zawał mięśnia sercowego lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,89; 95%CI: 0,81; 0,97; p=0,011; 1 RCT),
- korzyści klinicznej netto: udar mózgu, zatorowość układowa lub duże krwawienie (RR=0,89; 95%CI: 0,81; 0,97; p=0,011; 1 RCT),
- korzyści klinicznej netto: udar mózgu, zatorowość układowa, duże krwawienie lub zgon (RR=0,86; 95%CI: 0,80; 0,93; p<0,001; 1 RCT).

W zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a warfaryną.

W zakresie profilu bezpieczeństwa apiksaban w porównaniu do warfaryny:

- znamienne statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia:

- złożonego punktu końcowego: duże krwawienie lub istotne klinicznie mniejsze krwawienie (RR=0,69; 95%CI: 0,63; 0,77; p<0,0001; metaanaliza z 2 RCT),
- dużego krwawienia, bez względu na lokalizację (RR=0,70; 95%CI: 0,61; 0,81; p<0,0001; metaanaliza z 2 RCT),

- krwawienia wewnątrzczaszkowego (RR=0,42; 95%CI: 0,31; 0,59; p<0,0001; 1 RCT),
- krwawienia w pozostałych lokalizacjach (RR=0,81; 95%CI: 0,69; 0,94; p=0,004, 1 RCT),
- krwawień ogółem, bez względu na lokalizację i nasilenie (RR=0,77; 95%CI: 0,73; 0,80; p<0,0001; 1 RCT).

Terapia apiksabanem w porównaniu do warfaryny nie różniła się istotnie statystycznie pod względem wystąpienia pozostałych zdarzeń krwotocznych.

Terapia apiksabanem wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych innych niż krwotoczne, bez względu na rodzaj (RR=0,96; 95%CI: 0,92; 1,00; p=0,04; metaanaliza z 2 RCT) i mniejszą tendencją do przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,90; 95%CI: 0,82; 1,00; p=0,05; metaanaliza z 2 RCT). W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupą apiksabanu a grupą warfaryny.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wywiad udaru mózgu lub przemijającego ataku niedokrwienego (TIA) wykazała, że terapia apiksabanem w porównaniu z terapią warfaryną wiązała się z istotnie mniejszym ryzykiem:

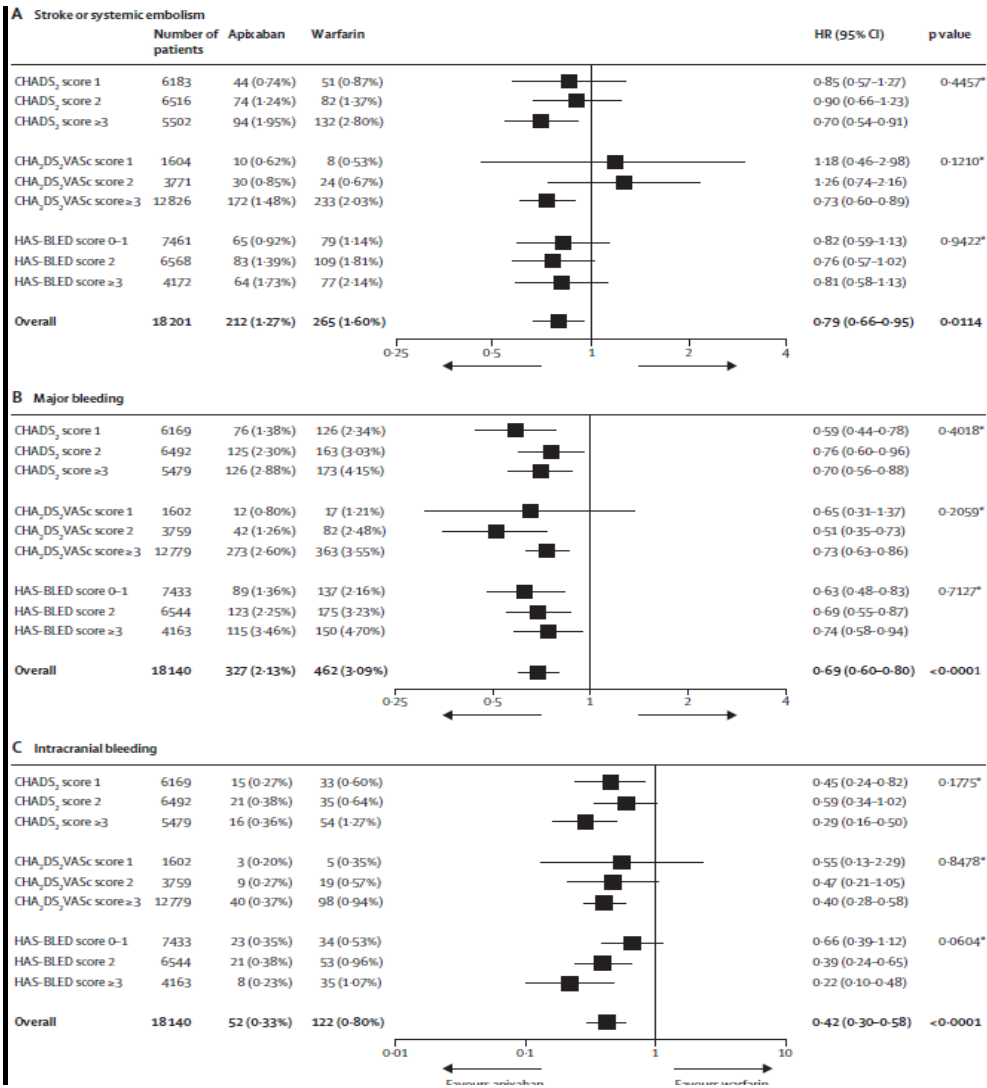
- udaru krwotocznego, dużego krwawienia, krwawienia wewnątrzczaszkowego i krwawienia ogółem zarówno w subpopulacji z wywiadem udaru lub TIA jak i bez udaru lub TIA w wywiadzie,
- udaru bez względu na rodzaj w subpopulacji pacjentów z wywiadem udaru lub TIA,
- udaru prowadzącego do zgonu lub inwalidztwa w subpopulacji pacjentów bez udaru lub TIA w wywiadzie.

Easton i wsp. (2012),²⁴ wykazali, że skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu wobec warfaryny nie różniło się istotnie pomiędzy grupą pacjentów z wywiadem udaru lub TIA a pacjentami, którzy nie przeżyli tych zdarzeń w przeszłości (p<0,05), co świadczy o jednakowych korzyściach leczenia apiksabanem, bez względu na wywiad udaru mózgu lub TIA. Ponadto wykazano, że częstość występowania niekorzystnych zdarzeń zatorowych była istotnie wyższa u pacjentów po udarze mózgu lub TIA co może wskazywać, że całkowite korzyści ze stosowania apiksabanu będą większe w tej grupie chorych w porównaniu z pacjentami, których leczenie ma charakter prewencji pierwotnej.²⁴

Analiza w subpopulacjach pacjentów z badania ARISTOTLE wyodrębnionych ze względu na stopień niewydolności nerek była zgodna z wynikami uzyskanymi w ogólnej populacji pacjentów. Wykazano, że terapia apiksabanem w porównaniu z warfaryną wiązała się z istotnymi korzyściami klinicznymi szczególnie wśród pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i dotyczyła mniejszego ryzyka:

- udaru mózgu lub zatorowości układowej w subpopulacji pacjentów z łagodną niewydolnością nerek,
- udaru krwotocznego i dużego krwawienia w subpopulacjach pacjentów z łagodną oraz umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek.





Apiksaban vs kwas acetylosalicylowy (1 RCT; N=5599)

W badaniu AVERROES jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto łącznie wystąpienie udaru mózgu lub zatoru obwodowego. Pierwszorzędowym punktem końcowym w analizie bezpieczeństwa było wystąpienie poważnego krwawienia. Decyzją Komitetu Nadzorującego, w dniu 28.05.2010 r zakończono badanie przed planowanym terminem, z powodu ewidentnych korzyści wynikających ze stosowania apiksabanu w porównaniu do kw. acetylosalicylowego.

W zakresie efektywności klinicznej apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego (ASA):

- znamienne statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia:

- złożonego punktu końcowego: udar lub zatorowość układowa (pierwszorzędowy punkt końcowy) (RR=0,45; 95%CI: 0,32; 0,62; p<0,0001),
- udaru mózgu ogółem, bez względu na rodzaj (RR=0,46; 95%CI: 0,33; 0,65; p<0,001),
- udaru niedokrwiennego mózgu (RR=0,37; 95%CI: 0,25; 0,55; p<0,001),
- udaru mózgu prowadzącego do zgonu lub inwalidztwa (RR=0,43; 95%CI: 0,28; 0,65; p<0,001),
- zatorowości układowej (RR=0,15; 95%CI: 0,03; 0,65; p=0,013)
- hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR=0,80; 95%CI: 0,71; 0,91;p<0,001),
- złożonego punktu końcowego: udar mózgu, zatorowość układowa lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,64; 95%CI: 0,52; 0,78; p<0,0001),
- złożonego punktu końcowego: udar mózgu, zatorowość układowa, zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn naczyniowych (RR=0,67; 95%CI: 0,54; 0,83; p<0,001),
- korzyści klinicznej netto: udar mózgu, zatorowość układowa, zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn naczyniowych lub duże krwawienie (RR=0,74; 0,61; 0,90; p=0,002).

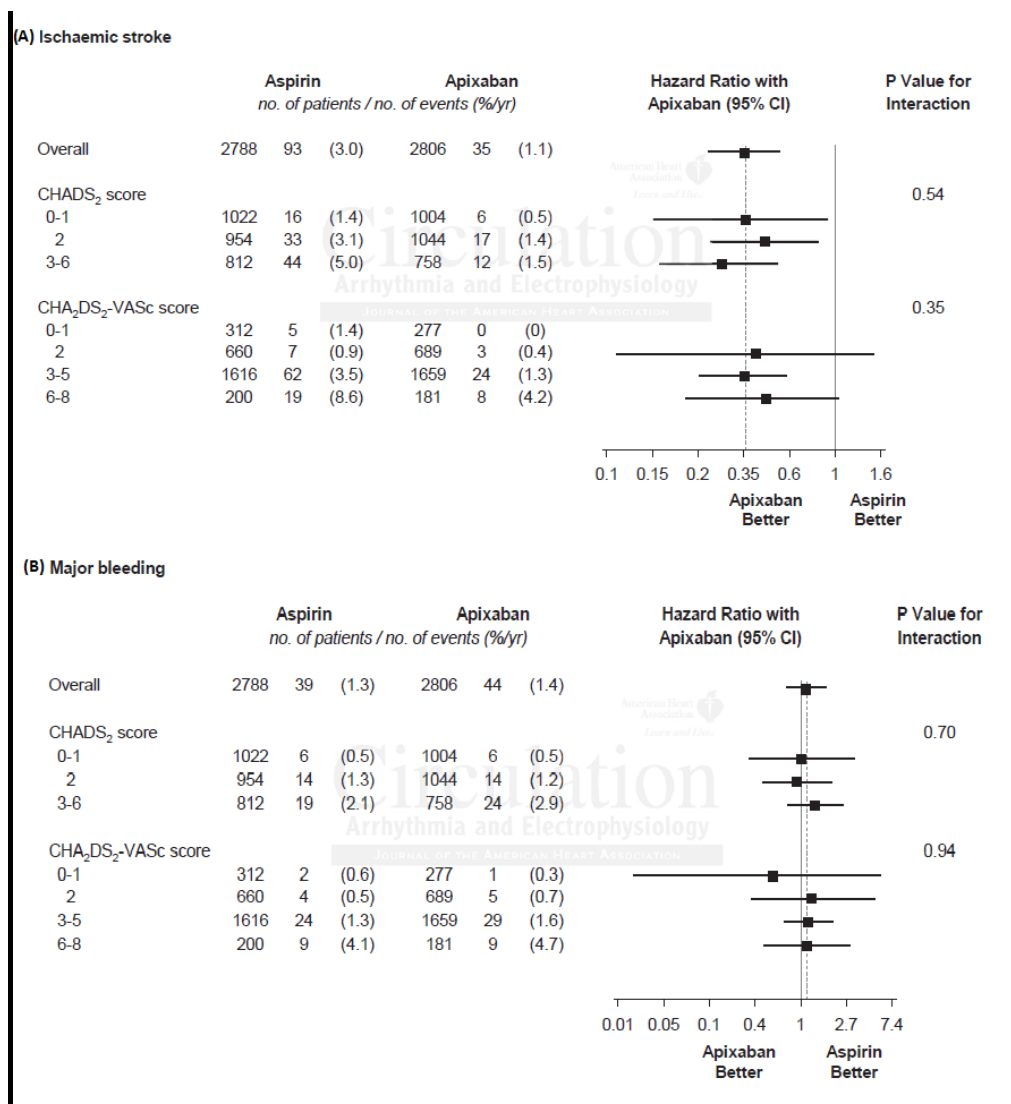
Analiza skuteczności wykazała trend wskazujący na przewagę apiksabanu w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym pod względem ryzyka wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, różnica pomiędzy lekami była na granicy istotności statystycznej (RR=0,79; 95%CI: 0,62; 1,01; p=0,055).

W zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a kwasem acetylosalicylowym.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia apiksabanem nie różniła się istotnie od terapii kwasem acetylosalicylowym pod względem wystąpienia zdarzeń krwotocznych m.in. dużego krwawienia (bez względu na lokalizację), krwawienia wewnątrzczaszkowego, krwawienia do przewodu pokarmowego, krwawienia w pozostałych lokalizacjach, dużego krwawienia prowadzącego do zgonu oraz istotnego klinicznie krwawienia.

Pod względem pozostałych zdarzeń niepożądanych, innych niż zdarzenia krwotoczne, terapia apiksabanem w porównaniu z terapią kwasem acetylosalicylowym związana była ze znamienne statystycznie mniejszym ryzykiem: ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,81; 95%CI: 0,74; 0,89; p<0,0001), zdarzeń niepożądanych bez względu na rodzaj (RR=0,83; 95%CI: 0,78; 0,88; p<0,0001), przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=0,88; 95%CI: 0,78; 0,99; p=0,03). Nie wykazano różnic pomiędzy apiksabanem a kwasem acetylosalicylowym pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas badania klinicznego.

[Redacted content]



Tab. 47 przedstawia wnioski dotyczące punktów końcowych przedstawione zgodnie z propozycją GRADE.³⁷

6.3 Wyniki innych przeglądów oraz analiz HTA

W wyniku systematycznego przeszukiwania badań wtórnych odnaleziono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą i jeden raport HTA, dotyczące stosowania nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych (apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z AF oraz wpływu terapii przeciwkrwotocznej i przeciwzakrzepowej na objawy żołądkowo-jelitowe u chorych z AF.

Wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego i raportu HTA były zgodne i wykazały, że apiksaban w porównaniu z warfaryną był bardziej skuteczny pod względem

zmniejszenia ryzyka występowania: złożonego punktu końcowego – udar lub zatorowość układowa, udaru krwotocznego, zgonu. Pod względem bezpieczeństwa, leczenie apiksabanem w porównaniu z warfaryną, wiązało się z mniejszym ryzykiem/szansą: dużego krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowego. Wykazano taką samą skuteczność obu leków pod względem wystąpienia udaru niedokrwienego lub nieokreślonego, zawału mięśnia sercowego i krwawienia do przewodu pokarmowego.

Dane z jednego randomizowanego badania wykazały, że częstość ogólnych zaburzeń układu pokarmowego nie różniła się w grupie stosujących apiksaban w porównaniu z grupą stosujących kwas acetylosalicylowy podczas profilaktyki zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z AF (odpowiednio 2,2% w porównaniu do 2,5%). Podczas badania nie raportowano przerwania leczenia z powodu zaburzeń układu pokarmowego, zaburzeń górnych dróg pokarmowych, biegunki lub nudności.

Po dacie wyszukiwania (tj. po 11.01.2013), opublikowano rekomendacje NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) SMC (*Scottish Medicine Consortium*) dotyczące stosowania apiksabanu w prewencji udarów mózgu i zatorowości układowej u chorych z migotaniem przedsionków. Obie rekomendacje były pozytywne.

Zgodnie z rekomendacją NICE, apiksaban był bardziej efektywny klinicznie w porównaniu z warfaryną, pod kątem pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności – redukcja ryzyka udaru lub zatorowości układowej. Rada uznała, że apiksaban w porównaniu z warfaryną powodował mniej krwawień, w szczególności, co niezwykle ważne, mniej krwawień śródczaszkowych, u chorych z migotaniem przedsionków.

Zgodnie z rekomendacją SMC, apiksaban był bardziej skuteczny w prewencji udarów oraz zatorowości układowej w porównaniu do standardowego leczenia doustnego w dużym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu pacjentów z migotaniem przedsionków oraz co najmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Apiksaban redukował również znamienne ryzyko dużego krwawienia.

Tab. 47 Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczącego porównania apiksabanu z ASA i warfaryną w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z AF, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.³⁷

Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Ocena jakości dowodów naukowych			Podsumowanie wyników				
		Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Apiksaban N	Komparator N	Wynik RR (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
apiksaban w porównaniu do ASA									
udar mózgu lub zatorowość układowa (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,45 (0,32; 0,62) p<0,0001	wysoka	krytyczna
udar mózgu ogółem (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,46 (0,33; 0,65) p<0,001	wysoka	wysoka
udar niedokrwieny (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,37 (0,25; 0,55) p<0,001	wysoka	krytyczna
udar krwotoczny (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,66 (0,24; 1,86) p=0,434	wysoka	krytyczna

Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Apiksaban N	Komparator N	Wynik RR (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
udar nieokreślony (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	2,24 (0,69; 7,25) p=0,180	wysoka	krytyczna
udar prowadzący do zgonu lub inwalidztwa (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,43 (0,28; 0,65) p<0,001	wysoka	krytyczna
zatorowość układuowa (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,15 (0,03; 0,68) p=0,013	wysoka	krytyczna
zawał mięśnia sercowego (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,85 (0,50; 1,47) p=0,563	wysoka	wysoka
zgon z jakiegokolwiek przyczyny (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,79 (0,62; 1,01) p=0,055	wysoka	krytyczna

Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Apiksaban N	Komparator N	Wynik RR (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
zgon z przyczyn naczyniowych (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,87 (0,65; 1,16) p=0,342	wysoka	krytyczna
udar mózgu, zatorowość układowa lub zgon (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,64 (0,52; 0,78) p<0,0001	wysoka	wysoka
udar mózgu, zatorowość układowa, zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn naczyniowych (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,67 (0,54; 0,83) p<0,001	wysoka	niska
korzyść kliniczna netto: udar mózgu, zatorowość układowa, zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn naczyniowych lub duże krwawienie (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,74 (0,61; 0,90) p=0,002	wysoka	wysoka

Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Apiksaban N	Komparator N	Wynik RR (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
duże krwawienie (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	1,12 (0,73; 1,72) p=0,600	wysoka	krytyczna
krwawienie wewnętrzzaskowe (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,84 (0,38; 1,87) p=0,672	wysoka	krytyczna
krwawienie do przewodu pokarmowego (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,85 (0,39; 1,84) p=0,683	wysoka	krytyczna
duże krwawienie prowadzące do zgonu (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,66 (0,19; 2,35) p=0,523	wysoka	krytyczna
istotnie klinicznie mniejsze krwawienie (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	1,14 (0,85; 1,52) p=0,386	wysoka	wysoka

Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnymi badaniami	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Apiksaban N	Komparator N	Wynik RR (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,81 (0,74; 0,89) p<0,0001	wysoka	wysoka
zdarzenia niepożądane ogółem (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	2808	2791	0,83 (0,78; 0,88) p<0,0001	wysoka	wysoka
apiksaban w porównaniu do warfaryny									
udar mózgu lub zatorowość układowa (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9120	9081	0,80 (0,67; 0,98) p=0,0124	wysoka	krytyczna
udar mózgu ogółem (2)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne częściowo zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne	umiarkowana	brak istotnej niespójności	bezpośrednie	9192	9156	0,78 (0,65; 0,94) p=0,009	umiarkowana	krytyczna

Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Apiksaban N	Komparator N	Wynik RR (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
udar niedokrwienny lub nieokreślony (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9120	9081	0,92 (0,75; 1,14) p=0,451	wysoka	krytyczna
udar krwotoczny (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9120	9081	0,51 (0,35; 0,75) p<0,001	wysoka	krytyczna
udar prowadzący do zgonu (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9120	9081	0,62 (0,42; 0,92) p=0,016	wysoka	krytyczna
udar mózgu prowadzący do zgonu lub inwalidztwa (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9120	9081	0,71 (0,54; 0,94) p=0,018	wysoka	krytyczna
przemijający atak niedokrwienny (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	umiarkowana	tylko jedno badanie	bezpośrednie	143	75	0,18 (0,01; 4,27) p=0,285	umiarkowana	wysoka

Punkt końcowy (liczba badań)	Ocena jakości dowodów naukowych				Podsumowanie wyników				
	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Apiksaban N	Komparator N	Wynik RR (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
zatorowość układowa (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9120	9081	0,88 (0,44; 1,76) p=0,715	umiarkowana	krytyczna
zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9120	9081	0,77 (0,29; 2,08) p=0,612	wysoka	wysoka
zawał mięśnia sercowego (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9120	9081	0,88 (0,66; 1,16) p=0,368	wysoka	wysoka
zgon z jakiegokolwiek przyczyny (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9120	9081	0,90 (0,81; 0,998) p=0,046	wysoka	krytyczna
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9120	9081	0,89 (0,76; 1,04*) p=bd	umiarkowana	krytyczna

Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Apiksaban N	Komparator N	Wynik RR (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9120	9081	0,93 (0,77; 1,13*) p=bd	umiarkowana	krytyczna
udar mózgu, zatorowość układu lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9120	9081	0,89 (0,81; 0,98) p=0,020	wysoka	wysoka
udar mózgu, zatorowość układu, zawał mięśnia sercowego lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9120	9081	0,89 (0,81; 0,97) p=0,011	wysoka	wysoka
korzyść kliniczna netto: udar mózgu, zatorowość układu lub duże krwawienie (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9120	9081	0,78 (0,70; 0,87) p<0,0001	wysoka	wysoka

Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Apiksaban N	Komparator N	Wynik RR (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
korzyść kliniczna netto: udar mózgu, zatorowość układowa, duże krwawienie lub zgon (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9120	9081	0,86 (0,80; 0,93) p<0,001	wysoka	wysoka
duże krwawienie lub istotne klinicznie mniejsze krwawienie (2)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne częściowo zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne	umiarkowana	brak istotnej niespójności	bezpośrednie	9159	9127	0,69 (0,63; 0,77) p<0,0001	umiarkowana	krytyczna
duże krwawienie (2)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne częściowo zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne	umiarkowana	brak istotnej niespójności	bezpośrednie	9159	9127	0,70 (0,61; 0,81) p<0,0001	umiarkowana	krytyczna
krwawienie wewnętrzzaskowe (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9088	9052	0,42 (0,31; 0,59) p<0,0001	wysoka	krytyczna

Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Apiksaban N	Komparator N	Wynik RR (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
krwawienie do przewodu pokarmowego (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9088	9052	0,88 (0,68; 1,14) p=0,332	wysoka	krytyczna
krwawienie w pozostałych lokalizacjach (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9088	9052	0,81 (0,69; 0,94) p=0,007	wysoka	krytyczna
istotne klinicznie krwawienie (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	umiarkowana	tylko jedno badanie	bezpośrednie	71	75	0,35 (0,04; 3,31) p=0,361	umiarkowana	wysoka
krwawienie ogółem (1)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	tylko jedno badanie	bezpośrednie	9088	9052	0,77 (0,73; 0,80) p<0,0001	wysoka	wysoka

Ocena jakości dowodów naukowych					Podsumowanie wyników				
Punkt końcowy (liczba badań)	Projekt badań	Jakość badań	Spójność wyników z różnych badań	Bezpośredniość wyników w stosunku do populacji docelowej	Apiksaban N	Komparator N	Wynik RR (95%CI) p	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (2)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne częściowo zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne	umiarkowana	brak istotnej niespójności	bezpośrednie	9159	9127	0,96 (0,92; 1,00) p=0,040	umiarkowana	wysoka
zdarzenia niepożądane ogółem (2)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne częściowo zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne	umiarkowana	brak istotnej niespójności	bezpośrednie	9159	9127	1,06 (0,84; 1,34) p=0,610	umiarkowana	wysoka
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (2)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne częściowo zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne	wysoka	brak istotnej niespójności	bezpośrednie	9159	9127	0,90 (0,82; 1,00) p=0,050	umiarkowana	wysoka
* wartość 95%CI za Granger 2011									

7 WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] **znamiennie statystycznie redukował ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.**

8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji badań pierwotnych dotyczących apiksabanu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 11.01.2013.

■	████████████████████	████
■	████████████████	████
■	████████████████████	████
■	██████████████	████
■	████████████████████████	████
■	██████████	████
■	██████████	█
■	██████████████	█
■	██████████████████	████
■	██████████	████
■	████████████████████████	██████
■	██████████████████████	██████
■	██████████████	██████
■	██████████████	██████
■	██████████████	██████
■	██████████████	██████
■	██████████████	██████
■	██████████████	██████
■	██████████████	██████
■	████████████████████████████████████	██████
■	██████████████	████

8.2 Strategia wyszukiwania publikacji badań pierwotnych dotyczących apiksabanu w bazie EMBASE na dzień 11.01.2013.

■	████████████████████	████
■	██████████████████	■
■	████████████████████	████
■	████████████████████	■
■	██████████	████
■	██████████████	████
■	██████████████	████
■	██████████████████	████
■	██████████	████
■	██████	████
■	████████████████████	████
■	████████████████████	████
■	██████████████████	████
■	██████████████	████
■	██████████████	████
■	██████████████	████
■	██████████████	████
■	██████████████████	████
■	██████████	████

8.3 Strategia wyszukiwania publikacji pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących apiksabanu w bazie Cochrane na dzień 11.01.2013

■	██	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████████	■
■	████████████	■
■	████████████████	■
■	████████████	■
■	████████████████	■
■	████████████	■
■	████████	■
■	████████████████████████	■
■	████████████████	■
■	████████████	■
■	████████████████	■
■	████████████████████████	■
■	████████████████	■
■	████████████████	■

8.4 Strategia wyszukiwania publikacji opracowań wtórnych dotyczących apiksabanu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 11.01.2013

■	████████████████████	■
■	████████████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■

8.5 Strategia wyszukiwania publikacji opracowań wtórnych dotyczących apiksabanu w bazie EMBASE na dzień 11.01.2013

■	████████████████████	■
■	██████████████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████████████	■
■	██████████████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████████████████████████████████	■

8.6 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ.

Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?

Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12.

8.7 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Badanie	Grupa	N	Wiek (lata)	Płeć męska (%)	Czynniki ryzyka udaru, n (%)	Typ migotania przedsionków, n (%)	Liczba punktów wg skali CHADS ₂ , n, (%)	Niewydolność nerek, n (%)	Terapia VKA w przebiegu 30 dni przed randomizacją, n (%)	Terapia ASA w przebiegu 30 dni przed randomizacją, n (%)	Jednoczesne stosowanie ASA w trakcie badania, n (%)

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Apiksaban (Eliquis®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej w migotaniu przedsionków

Punkt końcowy katagoryczny	Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna	RR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value

Badanie	Punkt końcowy ciągły	Interwencja 1	śr./m. (dni)	SD	95CI	N	Interwencja 2	śr./m. (dni)	SD	95CI	N	Istotność statystyczna

Działanie niepożądane	Badanie	Interwencja 1	n	N	%	Interwencja 2	n	N	%	Istotność statystyczna	RR (95%CI) p-value	RD (95%CI) p-value

8.8 Lista opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i meta-analiz – włączonych do raportu

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
Mantha 2012	Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. <i>Thromb Haemost.</i> 2012 Jun 28;108(3).	IA
Sobieraj 2012	Sobieraj DM, White CM, Alikhanov S, et al. The impact of antiplatelet and anticoagulant therapies on gastrointestinal symptoms in patients with atrial fibrillation: a systematic review. <i>Ann Pharmacother.</i> 2012 Sep;46(9):1220-31.	I B
CADTH	Canadian Collaborative for Network Meta-Analysis for Drug Safety and Effectiveness Project Team (DSEN-NMA Project Team). Safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 Apr. http://www.cadth.ca/en/products/therapeuticreviews/anticoagulants/reports [dostęp: 04.06.2012]	IA
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., str. 16-17, Tab. 2		

8.9 Lista zakwalifikowanych badań klinicznych

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania*
AVERROES	Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. <i>N Engl J Med.</i> 2011 Mar 3;364(9):806-17.	IIA
	Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2012 Mar;11(3):225-31.	
ARISTOTLE	Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. <i>N Engl J Med.</i> 2011 Sep 15;365(11):981-92.	IIA
	Easton JD, Lopes RD, Bahit MC et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2012 Jun;11(6):503-11.	
	Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. <i>Eur Heart J.</i> 2012 Nov;33(22):2821-30.	
ARISTOTLE-J	Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and efficacy of the oral direct factor xa inhibitor apixaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. -The ARISTOTLE-J study-. <i>Circ J.</i> 2011;75(8):1852-9.	IIA
<p>*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., str. 16-17, Tab. 2.</p> <p>Badania, z których do przeglądu włączono jedną grupę potraktowano jak opis serii przypadków (IVB)</p>		

8.10 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Adam 2012	Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams Jr JW. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review. <i>Ann Intern Med.</i> 2012;157:796-807.	skumulowane wyniki dla apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu
Agarwal 2012	Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A meta-analysis. <i>Arch Intern Med.</i> 2012 Apr 23;172(8):623-31;	skumulowane wyniki dla nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych
Baker 2012	Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes.</i> 2012 Sep 1;5(5):711-9.	skumulowane wyniki dla apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu oraz porównanie pośrednie tych leków między sobą
Banerjee 2011	Banerjee A, Marín F, Lip GY. A new landscape for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on new anticoagulants, antiarrhythmic drugs, and devices. <i>Stroke.</i> 2011 Nov;42(11):3316-22.	brak cech przeglądu systematycznego
Bassand 2012	Bassand JP. Review of atrial fibrillation outcome trials of oral anticoagulant and antiplatelet agents. <i>Europeace.</i> 2012 Mar;14(3):312-24.	brak cech przeglądu systematycznego
Baumann Kreuziger 2012	Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Dries DJ. New anticoagulants: A concise review. <i>J Trauma Acute Care Surg.</i> 2012 Oct;73(4):983-92.	brak cech przeglądu systematycznego
Capodanno 2012	Capodanno D, Capranzano P, Giacchi G, Calvi V, Tamburino C. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: A meta-analysis of 50,578 patients. <i>International. Int J Cardiol.</i> 2012 Apr 9.	skumulowane wyniki dla nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych
Coccheri 2012	Coccheri S, Orlando D. New oral anticoagulants in atrial fibrillation: a reappraisal of trial results looking at absolute figures. <i>Intern Emerg Med.</i> 2012 Dec 18.	artykuł przeglądowy

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Dentali 2012	Dentali F, Riva N, Crowther M, et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. <i>Circulation</i> . 2012 Nov 13;126(20):2381-91.	skumulowane wyniki dla apiksabanu, endoksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu
Diener 2012	Diener HC, Hajjar K, Frank B, Perrey M. New anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. <i>Herz</i> (2012) 37:4 (370-377).	brak cech przeglądu systematycznego
Harenberg 2012	Harenberg J, Marx S, Diener HC, et al. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. <i>Int Angiol</i> . 2012 Aug;31(4):330-9.	porównanie pośrednie apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu
Hollands 2012	Hollands JM, Gowan M, Riney JN, et al. Role of new drugs for management of atrial fibrillation. <i>Ann Pharmacother</i> . 2012 Dec;46(12):1656-70.	brak cech przeglądu systematycznego
Lam 2011	Lam YY, Ma TK, Yan BP. Alternatives to chronic warfarin therapy for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. <i>Int J Cardiol</i> . 2011 Jul 1;150(1):4-11.	brak cech przeglądu systematycznego
Liew 2012	Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M. Randomized controlled trials of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. <i>Current Opinion in Cardiology</i> (2012) 27:4 (331-339).	artykuł przeglądowy
Lip 2012	Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2012 Aug 21;60(8):738-46	brak cech przeglądu systematycznego
Liu 2012	Liu T, Korantzopoulos P, Li L, Li G. Survival benefit of new anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. <i>Int J Cardiol</i> . 2012 Apr 5;156(1):96-7.	list do edytora
Maan 2012a	Maan A, Padmanabhan R, Shaikh AY, et al. Newer anticoagulants in cardiovascular disease: a systematic review of the literature. <i>Cardiol Rev</i> . 2012 Sep-Oct;20(5):209-21.	brak cech przeglądu systematycznego przeszukano tylko jedną bazę danych (PubMed)
Maan 2012b	Maan A, Heist EK, Shaikh AY, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation: A systematic review. <i>Journal of Atrial Fibrillation</i> (2012) 5:2.	brak cech przeglądu systematycznego - przegląd jednej bazy (PubMed)

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Mak 2012	Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. <i>BMJ Open</i> . 2012 Oct 6;2(5).	brak cech przeglądu systematycznego - przegląd jednej bazy (PubMed) i doniesień konferencyjnych
Mann 2012	Maan A, Padmanabhan R, Shaikh AY. Newer anticoagulants in cardiovascular disease: a systematic review of the literature. <i>Cardiol Rev</i> 2012; 24: 24.	brak cech przeglądu systematycznego
Martin 2012	Martin A, Stewart R. Safety and efficacy of apixaban in the treatment of atrial fibrillation. <i>Clin Med Insights Cardiol</i> . 2012;6:103-9.	artykuł przeglądowy
Miller 2012	Miller CS, Grandi SM, Shimony A et al. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. <i>Am J Cardiol</i> . 2012 Apr 24.	skumulowane wyniki dla apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu
Norgard 2012	Norgard NB, DiNicolantonio JJ, Topping TJ, Wee B. Novel anticoagulants in atrial fibrillation stroke prevention. <i>Therapeutic Advances in Chronic Disease</i> (2012) 3:3 (123-136).	brak cech przeglądu systematycznego
O'Dell 2012	O'Dell KM, Igawa D, Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a review of clinical trials. <i>Clin Ther</i> . 2012 Apr;34(4):894-901.	brak cech przeglądu systematycznego
Pollack 2012	Pollack CV Jr. New oral anticoagulants in the ED setting: a review. <i>Am J Emerg Med</i> . 2012 Nov;30(9):2046-54.	brak cech przeglądu systematycznego
Poulsen 2012	Poulsen BK, Grove EL, Husted SE. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. <i>Drugs</i> . 2012 Sep 10;72(13):1739-53.	brak cech przeglądu systematycznego
Prom 2011	Prom R, Spinler SA. The role of apixaban for venous and arterial thromboembolic disease. <i>Ann Pharmacother</i> . 2011 Oct;45(10): 1262-83	brak cech przeglądu systematycznego
Rasmussen 2012	Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GY. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. <i>BMJ</i> . 2012 Nov 5;345:e7097.	brak cech przeglądu systematycznego brak porównania bezpośredniego apiksabanu z warfaryną lub aspiryną

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Salim 2012	Salim I, Al Suwaidi J, Ghadban W, Salam AM. Anticoagulation in atrial fibrillation and co-existent chronic kidney disease: efficacy versus safety. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2013 Jan;12(1):53-63.	brak cech przeglądu systematycznego
Schneeweiss 2012	Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes.</i> 2012 Jul 1;5(4):480-6.	porównanie pośrednie apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu
Testa 2012	Testa L, Agnifili M, Latini RA, et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. <i>QJM.</i> 2012 Oct;105(10):949-57.	skumulowane wyniki dla apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu oraz porównanie pośrednie tych leków między sobą
Yates 2011	Yates SW. Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Review of the Clinical Trial Evidence. <i>Hosp Pract (Minneap).</i> 2011 Oct;39(4):7-16.	brak cech przeglądu systematycznego

8.11 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Dunn 2011	Dunn A. Apixaban reduced stroke and systemic embolism compared with aspirin in adults with AF for whom VKA therapy was unsuitable. <i>Ann Intern Med.</i> 2011 Apr 19;154(8):JC4-3.	komentarz dotyczący badania AVERROES
Eikelboom 2012	Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis.</i> 2012 Aug;21(6):429-35	analiza wtórna wyników z badania AVERROES dotycząca ryzyka udaru i skuteczności apiksabanu w subpopulacji pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek
Flaker 2012	Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, et al. Bleeding During Treatment With Aspirin Versus Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation Unsuitable for Warfarin: The Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin k Antagonist Treatment (AVERROES) Trial. <i>Stroke.</i> 2012 Dec;43(12):3291-7.	analiza wtórna wyników z badania AVERROES dotycząca bezpieczeństwa i czynników ryzyka krwawienia w grupie apiksabanu w porównaniu z grupą aspiryną
Jones 2012	Jones MM. Apixaban reduced stroke or systemic embolism more than warfarin in AF regardless of renal function. <i>Ann Intern Med.</i> 2012 Dec 18;157(12):JC6-7.	komentarz dot. skuteczności apiksabanu w subgrupie pacjentów o różnym nasileniu niewydolnością nerek
Lopes 2012	Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2012 Nov 17;380(9855):1749-58.	analiza wtórna wyników z badania ARISTOTLE dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z warfaryną w zależności od czynników ryzyka udaru i krwawienia
Yates 2011	Yates SW. Apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a review of the clinical trial evidence. <i>Hosp Pract (Minneap).</i> 2011 Oct;39(4):7-16.	praca poglądowa dotycząca wyników badań apiksabanu: AVERROES i ARISTOTLE

8.12 Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy

Badanie		AVERROES	
Metodyka	Podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (RCT) Badanie równoległe Typ analizy: zmodyfikowana ITT Okres trwania badania: średnia 1,1 roku Utrata pacjentów z badania: 19,9% w ramieniu apiksabanu i 23,3% w ramieniu ASA		
Populacja	Liczba ośrodków: 522 ośrodki w 36 krajach Liczba pacjentów zrandomizowanych: 5599 Wiek: średnia 70; SD=9 w ramieniu apiksabanu; 70; SD=10 w ramieniu ASA Kryteria włączenia: wiek \geq 50 lat; migotanie przedsionków w przebiegu 6 miesięcy przed włączeniem do badania; co najmniej jeden z czynników ryzyka udaru: wiek \geq 75 lat, prz e-byty udar lub przemijający atak niedokrwienny (TIA), nadciśnienie wymagające leczenia, cukrzyca, niewydolność serca klasy \geq 2 wg NYHA, frakcja wyrzutowa lewokomorowa \leq 35%; pacjenci nieprzyjmujący terapii przeciwzakrzepowej VKA: wcześniejsze leczenie VKA było nieodpowiednie lub terapia VKA nie była wcześniej stosowana i przewiduje się, że będzie nieodpowiednia dla pacjenta. Kryteria wyłączenia: schorzenia inne niż migotanie przedsionków, wymagające leczenia przeciwzakrzepowego; wada zastawkowa wymagająca operacji; występowanie dużego krwawienia w przebiegu ostatnich 6 mies. lub wysokie ryzyko krwotoku (np. aktywna choroba wrzodowa, poziom hemoglobiny $< 10 \times 10^5 / \text{mm}^3$ lub $< 10 / \text{dl}$, udar w przebiegu 10 dni, udokumentowana tendencja do krwotoków lub zaburzenia obrazu krwi); nadużywanie alkoholu lub narkotyków; przewidywana długość życia < 1 rok; ciężka niewydolność nerek (stężenie kreatyniny $> 2,5 \text{ mg/dl}$ lub klirens kreatyniny $< 25 \text{ ml/min}$; podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej 2 razy powyżej górnej granicy normy lub całkowity poziom bilirubiny $> 1,5$ razy powyżej górnej granicy normy; alergia na aspirynę.		
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> apiksaban 5 mg BID (dopuszczone obniżenie dawki do 2,5 mg BID u pacjentów spełniających ≥ 2 z następujących kryteriów: wiek przynajmniej 80 lat, masa ciała $\leq 60 \text{ kg}$, poziom kreatyniny w surowicy $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$) (N=2808) ASA 81-325 mg/dobę (N=2791) 		
Punkty końcowe	złożony punkt końcowy: udar (niedokrwienny lub krwotoczny) lub zatorowość układowa; krwawienie duże; złożony punkt końcowy: zawał, zgon z przyczyn naczyniowych; zgon z jakiegokolwiek przyczyny; złożony punkt końcowy: udar, zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn naczyniowych lub duże krwawienie (korzyść kliniczna netto).		
Ocena jakości (critical appraisal)	Opis jako badanie randomizowane:	Tak	
	Dokładny opis randomizacji:	Tak	
	Podwójnie zaślepienie:	Tak	
	Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak	

Badanie		ARISTOTLE
Metodyka	Podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (RCT) Badanie równoległe Typ analizy: zmodyfikowana ITT Okres trwania badania: mediana 1,8 roku Utrata pacjentów z badania: 51 (0,6 %) pacjentów w ramieniu apiksabanu i 39 (0,4 %) pacjentów w ramieniu warfaryny	
Populacja	Liczba ośrodków: 1034 ośrodków w 39 krajach Liczba pacjentów zrandomizowanych: 18 201 Wiek: mediana 70; IQR=63-76 w ramieniu apiksabanu; mediana 70; IQR=63-76 w ramieniu warfaryny Kryteria włączenia: migotanie lub trzepotanie przedsionków lub przynajmniej dwa epizody migotania lub trzepotania przedsionków w odstępach co najmniej 2 tyg. w przeciągu 12 mies. przed randomizacją; co najmniej jeden z dodatkowych czynników ryzyka udaru: wiek \geq 75 lat, przebyty udar, TIA, lub zatorowość układowa, objawowa niewydolność serca w przeciągu ostatnich 3 miesięcy lub frakcja wyrzutowa lewokomorowa $<$ 40%, cukrzyca, nadciśnienie wymagające leczenia. Kryteria wyłączenia: odwracalne migotanie przedsionków; umiarkowane lub ciężkie zwężenie zastawki dwudzielnej; schorzenia inne niż migotanie przedsionków, wymagające leczenia przeciw-zakrzepowego (np. protetyczne zastawki serca); przebyty udar mózgu w ciągu ostatnich 7 dni; konieczność przyjmowania ASA w dawce $>$ 165 mg dziennie lub ASA i kłopidogrelu; ciężka niewydolność nerek (stężenie kreatyniny $>$ 2,5 mg/dl lub klirens kreatyniny $<$ 25 ml/min).	
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> apiksaban 5 mg BID (dopuszczone obniżenie dawki do 2,5 mg BID u pacjentów spełniających \geq 2 z następujących kryteriów: wiek przynajmniej 80 lat, masa ciała \leq 60 kg, poziom kreatyniny w surowicy \geq 1,5 mg/dl) (N=9120) warfaryna w dawce dostosowanej do utrzymania wskaźnika w zakresie INR 2,0-3,0 (N=9081) 	
Punkty końcowe	złożony punkt końcowy: udar lub zatorowość układowa; duże krwawienie; zgon z jakiegokolwiek przyczyny; zawał mięśnia sercowego; złożony punkt końcowy: duże krwawienie lub istotnie klinicznie mniejsze krwawienie; krwawienie ogółem, inne zdarzenia niepożądane, zaburzenia funkcjonowania wątroby.	
Ocena jakości (critical appraisal)	Opis jako badanie randomizowane: Dokładny opis randomizacji: Podwójnie zaślepienie: Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak Nie Tak Tak

Badanie		ARISTOTLE-J
Metodyka	<p>Częściowo zaślepienie*, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne</p> <p>Badanie równoległe</p> <p>Typ analizy: zmodyfikowana ITT</p> <p>Okres trwania badania: mediana czasu trwania leczenia 85 dni w ramieniu apiksabanu i 84 dni w ramieniu warfaryny</p> <p>Utrata pacjentów z badania: 5 pacjentów (6,7 %) w ramieniu apiksabanu 5 mg BID i 9 pacjentów (12,1 %) w ramieniu warfaryny</p>	
Populacja	<p>Liczba ośrodków: 23 ośrodki, 1 kraj (Japonia)</p> <p>Liczba pacjentów zrandomizowanych: 222</p> <p>Wiek: średnia 70 (bd) lat w ramieniu apiksabanu; średnia 71 (bd) lat w ramieniu warfaryny</p> <p>Kryteria włączenia: wiek \geq 20 lat; niezastawkowe migotanie przedsionków i co najmniej jeden czynnik ryzyka udaru: wiek \geq 75 lat, zastoinowa niewydolność serca (frakcja wyrzutowa lewokomorowa \leq 40%), nadciśnienie wymagające leczenia, cukrzyca, przebyty udar lub TIA.</p> <p>Kryteria wyłączenia: ostatnio przebyty udar lub TIA; zespół chorego węzła zatokowego lub ciężkie zaburzenia przewodzenia; niekardiogeny udar wymagający ASA $>$ 100 mg/dzień lub jednoczesnego leczenia ASA i przeciwplatek; przeciwwskazania do stosowania warfaryny; ciężkie lub oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze; niewydolność serca klasy IV wg NYHA; małopłytkowość; zaburzenia pracy wątroby: poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej \geq 2x powyżej górnej granicy normy; zaburzenia czynności nerek: klirens kreatyniny $<$ 25 ml/dl; rozpoznane lub przypuszczenie dziedzicznej tendencji do krwotoków; planowany zabieg kardiowersji.</p>	
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • apiksaban 5 mg BID (N=74) • apiksaban 2,5 mg BID (N=74) • warfaryna w dawce dostosowanej do utrzymania wskaźnika INR w zakresie 2,0 – 3,0 lub 2,0-2,6 w przypadku pacjentów w wieku $>$ 70 lat (N=74) 	
Punkty końcowe	<p>złożone punkty końcowe: duże krwawienie lub istotnie klinicznie mniejsze krwawienie; udar lub zatorowość układowa; udar, zatorowości układowa lub zgon; zawał mięśnia sercowego lub zgon; składowe poszczególnych złożonych punktów końcowych</p>	
Ocena jakości (critical appraisal)	<p>Opis jako badanie randomizowane:</p> <p>Dokładny opis randomizacji:</p> <p>Podwójnie zaślepienie:</p> <p>Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:</p>	<p>Tak</p> <p>Nie</p> <p>Nie</p> <p>Tak</p>
<p>* zaślepienie zastosowano w odniesieniu do dawki apiksabanu, w ramieniu z warfaryną zastosowano schemat otwarty</p>		

8.13 Skala ryzyka udaru mózgu CHADS₂

Klasyfikacja CHADS (CHADS₂) służy do oceny ryzyka zatorów mózgowych. Uwzględnia się w niej 5 czynników ryzyka, za które przyznaje się odpowiednią ilość punktów (Tab. 48).

Ryzyko wystąpienia udaru w ciągu roku w zależności od oceny czynników ryzyka w skali CHADS₂ przedstawiono w Tab. 49.

Tab. 48 Czynniki ryzyka udaru mózgu i punktacja w skalach CHADS₂.³⁸

Czynnik ryzyka	liczba punktów
zastoinowa niewydolność serca	1
nadciśnienie tętnicze	1
wiek < 75 lat	1
cukrzyca	1
udar mózgu lub TIA	2
maksymalna liczba punktów	6

Tab. 49 Ocena ryzyka udaru mózgu według skali CHADS₂.³⁹

Liczba punktów w skali CHADS ₂	Skorygowane ryzyko udaru (%/rok)
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

8.14 Klasyfikacja krwawień wg GUSTO

Tab. 50 Klasyfikacja krwawień wg GUSTO⁴⁰

Krwawienie	Definicja
ciężkie lub zagrażające życiu	krwotok wewnątrzczaszkowy albo krwawienie wywołujące niestabilność i wymagające interwencji
umiarkowane	krwawienie wymagające przetoczenia krwi, które nie prowadzi do niestabilności krążeniowej
łagodne	każde krwawienie, które nie spełnia kryteriów krwawienia ciężkiego ani umiarkowanego

8.15 Kryteria krwawień wg TIMI

Tab. 51 Klasyfikacja krwawień wg TIMI.⁴¹

Krwawienie	Definicja
duże	<ul style="list-style-type: none"> • krwotok wewnątrzczaszkowy albo klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane w badaniu obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o ≥ 5 g/dl lub $\geq 15\%$ spadku hematokrytu • krwawienie prowadzące do zgonu w przeciągu 7 dni od wystąpienia
małe	<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane w badaniu obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o 3 do < 5 g/dl • nie obserwuje się utraty krwi tj. spadku hemoglobiny ≥ 4 g/dl lub $\geq 12\%$ spadku hematokrytu • każde jawne krwawienie, które nie spełnia kryteriów krwawienia duże i spełnia jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ wymaga interwencji (leczenie w kierunku zatrzymania krwawienia, w tym czasowo lub na stałe zmienione dawkowanie badanego leku) ○ prowadzi do hospitalizacji lub jej wydłużenia ○ prowadzi do nieplanowanej wizyty w ośrodkach opieki zdrowotnej i wykonania testów diagnostycznych, laboratoryjnych lub obrazowania.
minimalne	<ul style="list-style-type: none"> • krwawienie nie spełniające kryteriów krwawienia dużego lub małego • klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane w badaniu obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny < 3 g/dl lub $< 9\%$ hematokrytu

8.16 Kryteria oceny według GRADE

Jakość badań				
	Wysoka (RCT)	Umiarkowana	Niska (badania obserwacyjne)	Bardzo niska (pozostałe badania)

Ograniczenia metody badań			
	Bez ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
Modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2

Spójność wyników z różnych badań		
	Brak istotnej niespójności	Istotna niespójność
Modyfikacja oceny jakości badań	-	-1

Bezpośredni wpływ wyników na populację docelową			
	Bezpośredni	Umiarkowany	Wątpliwy
Modyfikacja oceny jakości badań		-1	-2

Dodatkowe czynniki							
	Bez znaczenia	Duży rozrzut lub braki danych	Obciążenie błędem	Efekt kumulacji spójnych wyników	Duże efekt kumulacji spójnych wyników	Efekt zależny od dawki	Efekt zakłócania wyników
Modyfikacja oceny jakości badań		-1	-1	+1	+2	+1	+1

Jakość dowodów ogółem	
Wysoka	Dodatkowe badania prawdopodobnie nie wpłyną na oszacowane wyniki.
Umiarkowana	Dodatkowe badania prawdopodobnie mogą mieć istotny wpływ na oszacowane wyniki.
Niska	Dodatkowe badania z dużym prawdopodobieństwem mogą wpłynąć na oszacowane wyniki oraz mogą spowodować ich zmianę.
Bardzo niska	Oszacowane wyniki są niepewne.

Waga punktu końcowego	
Krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.
Wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii.
Niska	Mało istotny wpływ ocenianego końcowego punktu na ocenę technologii.

Opracowano zgodnie z zaleceniami: Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.

SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	18
Tab. 2 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	23
Tab. 3 Zestawienie wyników z odnalezionych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz.....	27
Tab. 4 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej w migotaniu przedsionków.....	33
Tab. 5 Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej w migotaniu przedsionków według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	36
Tab. 6 Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących apiksabanu.....	38
Tab. 7 Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania.....	40
Tab. 8 Najważniejsze przyczyny, dla których terapia VKA nie była właściwa u pacjentów włączonych do badania apiksabanu AVERROES.....	43
Tab. 9 Porównanie punktów końcowych w badaniach apiksabanu włączonych do przeglądu systematycznego.....	44
Tab. 10 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: udar mózgu lub zatorowość układowa. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	45
Tab. 11 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: udar mózgu ogółem i według rodzaju. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	47
Tab. 12 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: przemijający atak niedokrwienności. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	49
Tab. 13 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: zatorowość układowa. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	49
Tab. 14 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	50
Tab. 15 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: zawał mięśnia sercowego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	50
Tab. 16 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: zgon. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	51
Tab. 17 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: pozostałe złożone punkty końcowe. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	52
Tab. 18 Skuteczność apiksabanu vs warfaryna: korzyść kliniczna netto. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	53
Tab. 19 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: duże krwawienie lub istotnie klinicznie mniejsze krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	54
Tab. 20 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: duże krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	55
Tab. 21 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: duże krwawienie w zależności od lokalizacji. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	57

Tab. 22 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: istotne klinicznie mniejsze krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	58
Tab. 23 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: małe krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	58
Tab. 24 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: krwawienie ogółem. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	59
Tab. 25 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: zdarzenia krwotoczne wg klasyfikacji GUSTO oraz TIMI. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	60
Tab. 26 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: ciężkie zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	61
Tab. 27 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	62
Tab. 28 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	63
Tab. 29 Bezpieczeństwo apiksabanu vs warfaryna: zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	64
Tab. 30 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: udar lub zatorowość układowa. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	65
Tab. 31 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: udar mózgu ogółem i według rodzaju. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	66
Tab. 32 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: zatorowość układowa. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	68
Tab. 33 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: zawał mięśnia sercowego. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	68
Tab. 34 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz zgon z przyczyn naczyniowych. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	69
Tab. 35 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	69
Tab. 36 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: pozostałe złożone punkty końcowe. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	70
Tab. 37 Skuteczność apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: korzyść kliniczna netto. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	70
Tab. 38 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: duże krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	71
Tab. 39 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: duże krwawienie w zależności od lokalizacji. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	72
Tab. 40 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: duże krwawienie prowadzące do zgonu. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	73
Tab. 41 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: istotne kliniczne krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	73
Tab. 42 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: małe krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	74
Tab. 43 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	74
Tab. 44 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	75

Tab. 45 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.	75
Tab. 46 Bezpieczeństwo apiksabanu vs ASA w badaniu AVERROES: pozostałe zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ryzyko względne i parametry bezwzględne.....	76
Tab. 47 Wnioski z przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczącego porównania apiksabanu z ASA i warfaryną w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z AF, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.....	89
Tab. 48 Czynniki ryzyka udaru mózgu i punktacja w skalach CHADS ₂	120
Tab. 49 Ocena ryzyka udaru mózgu według skali CHADS ₂	120
Tab. 50 Klasyfikacja krwawień wg GUSTO.....	121
Tab. 51 Klasyfikacja krwawień wg TIMI.	122

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa apiksabanu w profilaktyce zakrzepowozatorowej w migotaniu przedsionków (diagram QUOROM).....	30
Ryc. 2 Metaanaliza skuteczności apiksabanu w porównaniu z warfaryną: udar ogółem. Miara wyników: ryzyko względne.....	49
Ryc. 3 Metaanaliza bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z warfaryną: duże krwawienie lub istotnie klinicznie mniejsze krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne.....	54
Ryc. 4 Metaanaliza bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z warfaryną: duże krwawienie. Miara wyników: ryzyko względne.....	56
Ryc. 5 Metaanaliza bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z warfaryną: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne.....	61
Ryc. 6 Metaanaliza bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z warfaryną: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ryzyko względne.....	62
Ryc. 7 Metaanaliza bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z warfaryną: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Miara wyników: ryzyko względne.....	63
Ryc. 8 Skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu w porównaniu do warfaryny w badaniu ARISTOTLE w zależności od wyjściowego ryzyka udaru wg skali CHADS ₂ i CHA ₂ DS ₂ VASc oraz ryzyka krwawienia wg skali HAS-BLEED: (A) udar lub zatorowość układowa, (B) duże krwawienie, (C) krwawienie wewnątrzczaszkowe (źródło: Lopes 2012).....	84
Ryc. 9 Skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu w porównaniu do ASA w badaniu AVERROES w zależności od wyjściowego ryzyka udaru wg skali CHADS ₂ i CHA ₂ DS ₂ VASc: (A) udar lub zatorowość układowa, (B) duże krwawienie (źródło: Lip 2013).....	87

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Rewiuk K, Ochmański W, Grodzicki T. Nadkrzepliwo Folia Cardiol. 2002, tom 9, nr 4, 277–283 ść w migotaniu przedsionków.
- ² European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010 Oct;31(19):2369-429.
- ³ Porębska A, Nowacki P. Migotanie przedsionków jako istotny czynnik ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Neurologia i Neurochirurgia Polska 2005; 39, 2: 134–140
- ⁴ Grab K, Golicki D, Niewada M. Apiksaban (Eliquis®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, styczeń 2013.
- ⁵ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
- ⁶ Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.
- ⁷ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- ⁸ Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2012 Aug 1;110(3):453-60.
- ⁹ Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. Thromb Haemost. 2012 Jun 28;108(3).
- ¹⁰ Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams Jr JW. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2012;157:796-807.
- ¹¹ Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2012 Apr 23;172(8):623-31;
- ¹² Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012 Sep 1;5(5):711-9.
- ¹³ Capodanno D, Capranzano P, Giacchi G, Calvi V, Tamburino C. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: A meta-analysis of 50,578 patients. Int J Cardiol. 2012 Apr 9.
- ¹⁴ Dentali F, Riva N, Crowther M, et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. Circulation. 2012 Nov 13;126(20):2381-91.
- ¹⁵ Testa L, Agnifili M, Latini RA, et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. QJM. 2012 Oct;105(10):949-57.
- ¹⁶ Sobieraj DM, White CM, Alikhanov S, et al. The impact of antiplatelet and anticoagulant therapies on gastrointestinal symptoms in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Ann Pharmacother. 2012 Sep;46(9):1220-31.

-
- ¹⁷ Canadian Collaborative for Network Meta-Analysis for Drug Safety and Effectiveness Project Team (DSEN-NMA Project Team). Safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 Apr. http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf [dostęp: 11.01.2013]
- ¹⁸ National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination – apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. Issue date: January 2013. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13652/62421/62421.pdf> [dostęp: 10.02.2013].
- ¹⁹ http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/836_13_apixiban_Eliquis/apixaban_Eliquis [dostęp: 15.02.2013]
- ²⁰ Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806-17.
- ²¹ Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2012 Mar;11(3):225-31.
- ²² Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
- ²³ Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and efficacy of the oral direct factor xa inhibitor apixaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. -The ARISTOTLE-J study-. *Circ J*. 2011;75(8):1852-9.
- ²⁴ Easton JD, Lopes RD, Bahit MC et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):503-11.
- ²⁵ Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(22):2821-30.
- ²⁶ A Phase III Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation (AVERROES) (NCT 00496769) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00496769> [dostęp: 21.01.2013]
- ²⁷ Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) (NCT 00412984) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00412984> [dostęp: 21.01.2013]
- ²⁸ Eliquis®. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp: 11.01.2013]
- ²⁹ Nowicki M. Metody wykrywania i oceny postępu przewlekłej choroby nerek. *Choroby Serca i Naczyń* 2007, tom 4, nr 3, 137–141
- ³⁰ Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J*. 2010 Mar;159(3):348-353.e1.
- ³¹ European Medicines Agency. Assessment report. Eliquis. EMA/641505/2012, źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500136575.pdf [dostęp: 16.01.2013]
- ³² Clinical Protocol CV185030. A Phase 3, Active (Warfarin) Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Arm Study to Evaluate Efficacy and Safety of Apixaban in Preventing Stroke and Systemic Embolism in Subjects with Nonvalvular Atrial Fibrillation. Approved v8.0 930018272 6.0. Protocol for: Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
-

- ³³ Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment: A Randomized Double Blind Trial. Clinical Protocol CV185048. Bristol-Myers Squibb and Pfizer, Inc. 30-Apr-2010
- ³⁴ Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2012 Nov 17;380(9855):1749-58.
- ³⁵ Lip GY, Connolly S, Yusuf S, et al. Modification of Outcomes with Aspirin or Apixaban in Relation to CHADS2 and CHA2DS2-VASc Scores in Patients with Atrial Fibrillation: A Secondary Analysis of the AVERROES Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Feb 6.
- ³⁶ Eikelboom J, Synhorst D, Wang L, et al. Efficacy and safety of Apixaban compared with apirin in patients with atrial fibrillation who previously used and discontinued warfarin therapy: a secondary analysis of the AVERROES trial. European Society of Cardiology (ESC) Congress, Paris, France; 27-31 August 2011
- ³⁷ Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;19(328):1490.
- ³⁸ Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2011 Feb;124(2):111-4.
- ³⁹ European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2369-429.
- ⁴⁰ The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 1993; 329: 673-682.
- ⁴¹ Mehran R, Rao SV, Bhatt DL et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation* 2011, 123 (23): 2736-47.