

**Dabigatran (Pradaxa®)
w prewencji udarów i zatorowości
systemowej u dorosłych pacjentów
z niezastawkowym migotaniem
przedsionków, u których ryzyko udaru
mózgu wynosi 3 lub więcej punktów
w skali CHADS₂**

Analiza kliniczna



Warszawa

luty 2014

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

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

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Wołoska 5
02-675 Warszawa
tel. +48 (22) 699 06 99

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Wołoska 5
02-675 Warszawa
tel. +48 (22) 699 06 99

Cytowanie:

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

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków w bezpośrednim porównaniu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, tj. warfaryną, acenokumarolem, rywaroksabanem lub apiksabanem. Wybór komparatorów był podyktowany obecną praktyką kliniczną oraz polskimi, europejskimi oraz amerykańskimi wytycznymi postępowania w zapobieganiu incydentom zakrzepowo-zatorowym w przebiegu migotania przedsionków.

Proponowane we wniosku wskazanie refundacyjne dla preparatu Pradaxa zawęży docelową populację do chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂.

Ograniczenie to, zgodne z rekomendowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych pozycjonowaniem leku konkurencyjnego dla dabigatranu, ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym przy jednoczesnym zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, CRD oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z antagonistami witaminy K oraz doustnymi bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂ (docelowa populacja). Dodatkowo przedstawiono wyniki dla populacji chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków bez ograniczenia ze względu na ocenę ryzyka według CHADS₂ (całkowita populacja chorych).

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych leków oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych.

Do dnia 09.09.2013 r. zidentyfikowano 3 badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym 1 nieopublikowane badanie otwarte), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu

w porównaniu z warfaryną w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków (populacja całkowita). W wyniku aktualizacji przeglądu przeprowadzonej 29.01.2014 r. nie zakwalifikowano innych niż wcześniej włączone do analizy randomizowanych badań klinicznych. Opublikowane pełnotekstowo badania RE-LY i PETRO były zaślepione jedynie w odniesieniu do dawki dabigatranu. W badaniach analizowano łączną populację 18 789 chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków (12 635 leczonych dabigatranem). Parametry skuteczności dla dabigatranu, w tym zapobieganie udarom mózgu oceniono głównie na podstawie badania RE-LY (18 113 chorych z migotaniem przedsionków i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru). Pierwszorzędowe punkty końcowe w pozostałych badaniach dotyczyły aspektów związanych z bezpieczeństwem terapii (m.in. występowanie krwawień). Okres obserwacji w pozostałych dwóch badaniach wyniósł 12 tygodni. Wyniki badań analizowano z uwzględnieniem podziału na dwie zarejestrowane dawki dabigatranu (110 i 150 mg/2xd). Ze względu na różne dawki dabigatranu i różne punkty końcowe oceniane we włączonych do analizy badaniach metaanalizowano pojedyncze wyniki z badań dla dabigatranu (zaznaczono poniżej). Poza badaniami dla dabigatranu poszukiwano również badań dla rywaroksabanu i apiksabanu w celu wykonania porównania pośredniego z dabigatranem (porównanie bezpośrednie nie było możliwe ze względu na brak badań typu *head-to-head*). Odnaleziono po 2 badania dla tych leków, obejmujące łącznie odpowiednio: 15 541 dla badań dla rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną oraz 18 423 dla badań dla apiksabanu w porównaniu z warfaryną.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu w docelowej populacji chorych wykazała:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu w dawkach zarejestrowanych w analizowanym wskazaniu, tj. 110 mg/2xd i 150 mg/2xd, w porównaniu z warfaryną w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków (populacja ogólna) oceniono na podstawie 3 badań *head-to-head* włączonych do analizy. Ocenę w docelowej populacji chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂ wykonano w oparciu o [REDACTED]

Wyniki porównania pośredniego dabigatranu z rywaroksabanem i apiksabanem poprzez wspólny komparator – warfarynę – oparto o wyniki dużych, międzynarodowych badań klinicznych z randomizacją: RE-LY, ROCKET AF i ARISTOTLE [REDACTED]

W docelowej populacji chorych dabigatran w dawce 150 mg/2xd w porównaniu z warfaryną jest bardziej skuteczny pod względem redukcji występowania udaru lub zatoru w krążeniu dużym (pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu RE-LY), a obie analizowane dawki dabigatranu związane są z istotnie statystycznie mniejszą częstością raportowania dużych krwawień w porównaniu do warfaryny oraz ze zbliżoną częstością występowania krwawień wewnętrznych i zgonów.

Porównanie pośrednie dabigatranu w obu dawkach z rywaroksabanem wykazało [REDACTED]

W populacji ogólnej dabigatran w dawce 150 mg/2xd w porównaniu z warfaryną jest bardziej skuteczny w kontekście redukcji występowania udaru lub zatoru w krążeniu dużym (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz redukcji częstości udarów niezależnie od typu przy korzystnym

profilu bezpieczeństwa (dabigatran powoduje m.in. istotnie statystycznie mniej dużych krwawień zagrażających życiu oraz krwawień wewnątrzczaszkowych niż warfaryna). Profil bezpieczeństwa wskazuje na przewagę dabigatranu nad warfaryną w odniesieniu do dużych krwawień, dużych krwawień zagrażających życiu oraz krwawień wewnątrzczaszkowych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Słowa kluczowe

eteksylan dabigatranu, migotanie przedsionków, profilaktyka zakrzepowo-zatorowa, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	9
Spis treści	10
Skróty i akronimy	14
1 Cel raportu	16
2 Problem decyzyjny	17
2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	19
2.2 Aktualny status finansowania.....	21
3 Metody	24
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	24
3.1.1 Kryteria włączenia.....	24
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	25
3.2 Źródła danych.....	25
3.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	26
3.4 Selekcja informacji.....	33
3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	33
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	33
3.7 Analiza statystyczna.....	34
4 Wyniki przeglądu systematycznego	35
4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	35
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	43
4.2.1 Metody badań randomizowanych	46
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	55
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych .	57
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	61
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	73
4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.....	75
5 Wyniki w docelowej subpopulacji chorych z CHADS₂ ≥ 3	80
5.1 Dabigatran vs warfaryna.....	81

5.2	Rywaroksaban vs warfaryna	87
5.3	Apiksaban vs warfaryna	89
5.4	Porównanie pośrednie	92
5.4.1	Dabigatran vs rywaroksaban	92
5.4.2	Dabigatran vs apiksaban	94
6	Analiza kliniczna – populacja całkowita	95
6.1	Ocena skuteczności	95
6.1.1	Dabigatran vs warfaryna – porównanie bezpośrednie	96
6.1.1.1	Dabigatran 150 mg/2xd vs warfaryna	101
6.1.1.2	Dabigatran 110 mg/2xd vs warfaryna	108
6.1.1.3	Zaktualizowane wyniki badania RE-LY	116
6.1.1.4	<i>Food and Drug Administration</i>	123
6.1.1.4.1	Dabigatran 150 mg vs warfaryna	126
6.1.1.4.2	Dabigatran 110 mg vs warfaryna	128
6.1.1.5	Ocena jakości życia – analiza podgrupy chorych z badania RE-LY	130
6.1.2	Dabigatran vs rywaroksaban – porównanie pośrednie	132
6.1.2.1	Dabigatran 150 mg/2xd vs rywaroksaban	133
6.1.2.2	Dabigatran 110 mg/2xd vs rywaroksaban	134
6.1.3	Dabigatran vs apiksaban – porównanie pośrednie	136
6.1.3.1	Dabigatran 150 mg/2xd vs apiksaban	136
6.1.3.2	Dabigatran 110 mg/2xd vs apiksaban	138
6.2	Ocena bezpieczeństwa	139
6.2.1	Dabigatran vs warfaryna – porównanie bezpośrednie	140
6.2.1.1	Dabigatran 150 mg vs warfaryna	148
6.2.1.2	Dabigatran 110 mg vs warfaryna	169
6.2.1.3	Zaktualizowane wyniki badania RE-LY	184
6.2.1.4	<i>Boehringer Ingelheim</i>	193
6.2.1.4.1	Dabigatran 150 mg vs warfaryna	195
6.2.1.4.2	Dabigatran 110 mg vs warfaryna	196
6.2.1.5	Okresowe raporty o bezpieczeństwie produktu leczniczego (dokumenty PSUR) 197	
6.2.1.5.1	Całkowita ekspozycja na dabigatran	197

6.2.1.5.2	Zgłaszalność działań niepożądanych	198
6.2.1.5.3	Zestawienie częstości działań niepożądanych	198
6.2.2	Dabigatran vs rywaroksaban – porównanie pośrednie.....	202
6.2.2.1	Dabigatran 150 mg/2xd vs rywaroksaban.....	203
6.2.2.2	Dabigatran 110 mg/2xd vs rywaroksaban.....	205
6.2.3	Dabigatran vs apiksaban – porównanie pośrednie	207
6.2.3.1	Dabigatran 150 mg/2xd vs apiksaban.....	209
6.2.3.2	Dabigatran 110 mg/2xd vs apiksaban.....	210
7	Ograniczenia.....	213
8	Dyskusja.....	218
9	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	229
10	Wnioski	244
11	Aneks.....	293
11.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	293
11.2	Kryteria oceny według GRADE.....	293
11.3	Skale diagnostyczne i kryteria klasyfikacji krwawień używane w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu	295
11.3.1	CHADS/CHADS ₂	295
11.3.2	Klasyfikacja krwawień wg GUSTO.....	296
11.3.3	Klasyfikacja krwawień wg TIMI	296
11.4	Spis badań włączonych do przeglądu.....	297
11.5	Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	305
11.6	Krytyczna ocena badań randomizowanych	311
11.7	Dodatkowe dowody – wyniki w postaci wykresów <i>forest plot</i>	319
11.7.1	Analiza kliniczna – ocena skuteczności (raport <i>Food and Drug Administration</i>) 319	
11.7.1.1	Dabigatran 150 mg 2 razy dziennie vs warfaryna.....	319
11.7.1.2	Dabigatran 110 mg/2xd vs warfaryna	321
11.7.2	Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa (raport <i>Boehringer Ingelheim</i>)...323	
11.7.2.1	Dabigatran 150 mg vs warfaryna	323
11.7.2.2	Dabigatran 110 mg/2xd vs warfaryna	325

11.8	Wyniki badań pierwotnych dla rywaroksabanu i apiksabanu włączonych do porównania pośredniego z dabigatranem	327
11.8.1	Rywaroksaban vs warfaryna – porównanie bezpośrednie	327
11.8.1.1	Badanie ROCKET AF - rywaroksaban 20 mg/d vs warfaryna.....	328
11.8.1.1.1	Zestawienie wyników	328
11.8.1.1.2	Ocena skuteczności	331
11.8.1.1.3	Ocena bezpieczeństwa.....	336
11.8.1.2	Badanie J-ROCKET AF - rywaroksaban 15 mg/d vs warfaryna	345
11.8.1.2.1	Zestawienie wyników	345
11.8.1.2.2	Ocena skuteczności	348
11.8.1.2.3	Ocena bezpieczeństwa.....	352
11.8.2	Apiksaban vs warfaryna – porównanie bezpośrednie	357
11.8.2.1	Badanie ARISTOTLE - apiksaban 5 mg/2xd vs warfaryna.....	357
11.8.2.1.1	Zestawienie wyników	357
11.8.2.1.2	Ocena skuteczności	360
11.8.2.1.3	Ocena bezpieczeństwa.....	364
11.8.2.2	Badanie ARISTOTLE-J - apiksaban 5 mg/2xd i apiksaban 2,5 mg/2xd vs warfaryna	370
11.8.2.2.1	Zestawienie wyników	370
11.8.2.2.2	Ocena skuteczności	372
11.8.2.2.3	Ocena bezpieczeństwa.....	375
11.9	381
11.10	Wyniki aktualizacji przeglądu opracowań wtórnych.....	382
11.11	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	385
	Spis tabel.....	388
	Spis rycin	394
	Piśmiennictwo	400

Skróty i akronimy

2xd	dawkowanie dwa razy dziennie
95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
AF	migotanie przedsinków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
ALAT	aminotransferaza alaninowa
API	apiksaban
ASA	kwask acetylosalicylowy/aspiryna
ASPAT	aminotransferaza asparaginianowa
bd	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
cTTR	średni czas dla danego ośrodka, w którym INR mieścił się w przedziale terapeutycznym (ang. <i>center's mean time in therapeutic range</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DAB	dabigatran
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	<i>health technology assessment</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IQR	rozstęp między-kwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MI	zawał serca (ang. <i>myocardial infarction</i>)
n	liczba chorych w grupie/badaniu
n _i	liczba chorych w grupie przyjmującej badaną interwencję (dabigatran)
n _k	liczba chorych w grupie przyjmującej komparator (warfarynę)
n _{rand}	liczba pacjentów randomizowanych
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)

NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PK	punkt końcowy oceniany w badaniu
PP	<i>per-protocol</i>
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RE-LY	<i>Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy</i>
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RYW	rywaroksaban
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TIA	napad przemijającego niedokrwienia mózgu (ang. <i>Transient Ischemic Attack</i>)
VAS	skala wizualno-analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
VKA	antagonista witaminy K (ang. <i>vitamin K antagonist</i>)
WAR	warfaryna
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel raportu

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem stosowania dabigatranu (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim) w profilaktyce zakrzepowozatorowej u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków w porównaniu ze stosowaniem warfaryny, acenokumarolu, rywaroksabanu lub apiksabanu.

Proponowane we wniosku wskazanie refundacyjne dla preparatu Pradaxa zawęży docelową populację do chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂.

Ograniczenie to, zgodne z rekomendowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych pozycjonowaniem leku konkurencyjnego dla dabigatranu,^{1,2} ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym przy jednoczesnym zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Do oceny zagrożenia udarem mózgu wykorzystano skalę CHADS₂, gdzie występowanie czynników ryzyka, takich jak: niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek >75 lat, cukrzyca, udar mózgu lub TIA w wywiadzie koreluje z ryzykiem wystąpienia powikłań zatorowych w mózgu. Ryzyko to waha się od [REDACTED] u pacjentów nieobciążonych aż do [REDACTED] u pacjentów ze wszystkimi czynnikami ryzyka.³

Ocena ryzyka udaru za pomocą skali CHADS₂, jako mechanizmu ograniczającego populację, będzie prosta do zastosowania przez lekarza oraz monitorowania przez płatnika.

Wybór komparatorów był podyktowany obecną praktyką kliniczną oraz polskimi, europejskimi oraz amerykańskimi wytycznymi postępowania w zapobieganiu incydentom zakrzepowo-zatorowym w przebiegu migotania przedsionków. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2 Problem decyzyjny

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO*, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków w porównaniu ze stosowaniem warfaryny, acenokumarolu, rywaroksabanu lub apiksabanu.

Proponowane we wniosku wskazanie refundacyjne dla preparatu Pradaxa zawęża docelową populację do chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂.

Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym przy jednoczesnym zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	chorzy z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS ₂
interwencja (I)	dabigatran (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim)
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • warfaryna/acenokumarol • rywaroksaban • apiksaban
efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z udarem lub zatorom w krążeniu dużym,* • zgony niezależnie od przyczyny,* • zgony z przyczyn naczyniowych,* • odsetek pacjentów z zawałem serca, • odsetek pacjentów z zatorowością płucną, • odsetek pacjentów hospitalizowanych niezależnie od przyczyny, • odsetek pacjentów z udarem niezależnie od typu, • odsetek pacjentów z udarem krwotocznym, • odsetek pacjentów z udarem niedokrwiennym lub nieokreślonym, • incydenty zakrzepowo-zatorowe, • ocena jakości życia, <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • krwawienia <ul style="list-style-type: none"> ○ krwawienia łącznie, ○ duże lub klinicznie istotne krwawienia, ○ duże krwawienia,* ○ duże krwawienia zagrażające życiu, ○ duże krwawienia niezagrażające życiu, ○ duże krwawienia żołądkowo-jelitowe, ○ małe krwawienia, ○ duże lub małe krwawienia, ○ krwawienia wewnątrzczaszkowe,* ○ krwawienia zewnątrzczaszkowe, • zdarzenia powodujące przerwanie leczenia, • inne zdarzenia niepożądane.

2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmią w praktyce klinicznej i odpowiada za około [redacted] wszystkich hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu serca.⁴ Migotanie przedsionków stanowi jedno z największych wyzwań związanych z leczeniem chorób sercowo-naczyniowych nowoczesnego społeczeństwa.⁵

Migotanie przedsionków dotyczy [redacted] populacji.^{6,8,7} W chwili obecnej średni wiek chorych z tym schorzeniem wynosi [redacted], przy czym notuje się stały wzrost średniego wieku pacjentów. Arytmia ta [redacted]krotnie zwiększa ryzyko udaru mózgu i [redacted]krotnie zastoinowej niewydolności serca, wiąże się również z wyższą śmiertelnością.⁵

Na napadowe lub przetrwałe AF cierpi wg szacunków [redacted]mln mieszkańców Ameryki Północnej i [redacted]mln obywateli krajów należących do Unii Europejskiej.⁸

W przeprowadzonym dużym badaniu (6 808 uczestników w wieku powyżej 55. r. ż.), Heeringa 2006, dotyczącym częstości występowania migotania przedsionków w populacji europejskiej, częstość AF oszacowano na [redacted]% (od [redacted]% w grupie wiekowej 55-59 do [redacted]% powyżej 85. r. ż.).⁹

W badaniu Go 2001 (N = 17 974, USA) chorobowość w populacji powyżej 20 r. ż. oceniono na [redacted] w grupie chorych powyżej 60 r.ż. Jedynie niecałe [redacted] wszystkich przypadków migotania przedsionków było związane z chorobami zastawkowymi.⁸

W badaniu [redacted] w grupie 5 201 chorych powyżej 65 r.ż. chorobowość wśród mężczyzn wyniosła [redacted] wśród kobiet – [redacted]

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), populacja Polski w 2012 r. wyniosła ok. [redacted] mln mieszkańców w wieku powyżej 20. r. ż., ok. [redacted] - powyżej [redacted] oraz ok. [redacted]. Liczbę osób z migotaniem przedsionków w Polsce w 2012 roku, na podstawie danych epidemiologicznych z badania [redacted] można oszacować na około [redacted]

[redacted] -- podobnie jak przy uwzględnieniu danych z badania [redacted]

Przy założeniu chorobowości z badania [redacted] i populacji Polski w wieku powyżej [redacted], liczbę chorych z migotaniem przedsionków można przyjąć na poziomie [redacted]

Zdaniem klinicystów, w Polsce migotanie przedsionków dotyka ok. [redacted] chorych, prowadząc do pogorszenia jakości ich życia, zwiększenia chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstości hospitalizacji. [redacted]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, styczeń 2014). Wartość ta odpowiada rozpowszechnieniu AF u ok. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Populację docelową można określić na podstawie rejestru GARFIELD (*Global Anticoagulant Registry in the Field*). Rejestr GARFIELD jest projektem prowadzonym w Instytucie Badań nad Zakrzepicą (*Thrombosis Research Institute, TRI*) w Londynie.¹³ Na chwilę obecną obejmuje dane 24 401 pacjentów.¹⁴ Docelowa wielkość rejestru przewidziana jest na ok. 55 000 pacjentów reprezentujących 1000 miast z 50 państw świata. Celem powstania Rejestru jest możliwie pełne poznanie i zrozumienie migotania przedsionków. W rejestrze GARFIELD zbierane i analizowane są dane dotyczące: udarów krwotocznych mózgu, udarów niedokrwiennych mózgu i przemijających napadów niedokrwiennych (TIA), zakrzepicy w innych lokalizacjach ciała, krwawień, stosowania się do zaleceń lekarskich w trakcie terapii przeciwzakrzepowej, śmiertelności oraz kardiologicznych poważnych działań niepożądanych.

Dostępna jest charakterystyka 10 614 chorych z rejestru GARFIELD. [REDACTED]
[REDACTED]

Zbliżony odsetek chorych z CHADS₂ ≥ 3, tj. [REDACTED] oszacowano w oparciu o dane dla [REDACTED]
[REDACTED]

Ponad [REDACTED] odsetek chorych z CHADS₂ ≥ 3, tj. [REDACTED]%, oszacowano również w oparciu o dane dla [REDACTED] chorych zarejestrowanych [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] stanowi duże prospektywne badanie obserwacyjne obejmujące [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Rejestr [REDACTED]
[REDACTED] dotyczącym postępowania w migotaniu przedsionków u chorych nowo zdiagnozowanych określający rzeczywistą praktykę kliniczną na podstawie decyzji lekarzy. [REDACTED] Badanie objęło [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

Rywaroksaban (Xarelto®) jest refundowany za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu (1 preparat) we wskazaniu „żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna”, a za odpłatnością 30% do wysokości limitu (3 preparaty) we wskazaniu „leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia”.

Rada AOTM uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Xarelto® (rywaroksaban), tabletki powlekane: 15 mg (opakowania po 14 tabl. i 42 tabl.) i 20 mg (opakowania po 14 tabl. i 98 tabl.), we wskazaniu: „profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwienny w wywiadzie”, jako świadczenia gwarantowanego.²⁶

Za uzasadnienie stanowiska podano, iż rywaroksaban ma podobną skuteczność jak warfaryna, równocześnie jest lekiem dużo droższym niż obecnie dostępne terapie, mało przebadanym.²⁶

Warfaryna (2 preparaty Warfin®) i **acenokumarol** (1 preparat Acenokumarol WZF®) są refundowane (za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.^{24,27} Do zarejestrowanych wskazań dla obu leków należy zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu dużym).

Apiksaban (Eliquis®) uzyskał w sierpniu tego roku pozytywną rekomendację AOTM w odniesieniu do objęcia refundacją we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatoro-

wości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na ≥ 3 punktów w skali CHADS₂.²⁸

Za uzasadnienie rekomendacji podano, iż apiksaban jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz jest technologią efektywną kosztowo, rekomendowaną przez wytyczne kliniczne do stosowania w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.²⁸

Lek nie znalazł się jednak na obowiązującej liście leków refundowanych.²⁴

3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych, w których bezpośrednio porównywano dabigatran z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Poszukiwano badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu, apiksabanu i rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną lub acenokumarolem oraz badań bezpośrednio porównujących dabigatran z apiksabanem lub rywaroksabanem ([REDACTED]) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Wyszukiwania badań nie zawężono do specyficznej podgrupy docelowej analizy, tj. chorych, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂ ze względu na ryzyko pominięcia badań. Wyszukiwanie przeprowadzono szeroko – w populacji chorych z migotaniem przedsionków, bez uwzględnienia zapytań ograniczających wyszukiwanie specyficznie do zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takich jak udary i zatorowość systemowa, a także bez uwzględnienia oceny wg CHADS₂, co minimalizuje błąd selekcji (patrz rozdz. 3.3).

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania, które zostały określone jako:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo dabigatranu w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, które miały cechy przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE lub *the Cochrane Library*), przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań. Wyszukiwania badań nie zawężono do specyficznej podgrupy docelowej analizy, tj. chorych, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali witoCHADS₂.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania kliniczne bez randomizacji, badania bez grupy kontrolnej lub z niewłaściwą grupą kontrolną, listy do redakcji, opisy przypadków,
- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- abstrakty konferencyjne nie dotyczące specyficznej subpopulacji chorych (tj. chorych, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂).

Wykluczono randomizowane badania pierwotne, których podstawowym celem była ocena specyficznej populacji chorych, np. chorzy z AF po ablacji, chyba że stanowiły one dodatkowe publikacje do badania dotyczącego ogólnie chorych z migotaniem przedsionków.

W przypadku badań wtórnych odrzucono opracowania, w których analizowano różne wskazania dla dabigatranu i innych leków, nie podano wyników liczbowych dla porównania DAB z WAR/API/RYW (lub podano je jedynie w ramach składowej metaanalizy nie dotyczącej analizowanego tematu) lub przedstawiono wyniki w postaci skumulowanej dla DAB z innymi lekami.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (*PubMed*) z datą odcięcia 09 września 2013 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 09 września 2013 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 09 września 2013 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 09 września 2013 r.

29.01.2014 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu w wyżej wymienionych bazach danych.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. *health technology assessment*). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*; data odcięcia 4 września 2013 r., aktualizacja 28 stycznia 2014 r.; zebrane w osobnym dokumencie: [REDACTED]. Dabigatran

(Pradaxa®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, styczeń 2014), w tym:

- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych),
- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- DIMDI (*Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information*, ang. *German Institute for Medical Documentation and Information*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*).

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- przeglądów systematycznych i metaanaliz,
- wyszukiwarek internetowych.

Konsultowano się z ekspertami klinicznymi i z producentem leku w celu uzyskania opinii i w celu identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym danych nieopublikowanych).

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

3.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 09 września 2013 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ([REDACTED]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT[†] pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).²⁹ W przypadku bazy MEDLINE (*PubMed*) dodatkowo zastosowano filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych, głównie przeglądów systematycznych i metaanaliz, dostępny na stronie internetowej *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*³⁰, natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzą-

[†] Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*).

cy ze strony internetowej *Clinical Evidence* (BMJ)³¹. Wyszukiwanie w bazach *Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* przeprowadzono bez specyficznych filtrów. Bazę *Centre for Reviews and Dissemination* przeszukano używając słów kluczowych w odniesieniu do choroby („atrial fibrillation” i inne) oraz leków (dabigatranu, rywaroksabanu i apiksabanu).

Ze względu na ryzyko pominięcia badań wyszukiwanie przeprowadzono szeroko – w populacji chorych z migotaniem przedsionków, bez uwzględnienia zapytań ograniczających wyszukiwanie specyficznie do zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takich jak udary i zatorowość systemowa, a także bez uwzględnienia oceny wg CHADS₂, co minimalizuje błąd selekcji.

Poszukiwano kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu, apiksabanu i rywaroksabanu w porównaniu z warfaryną lub acenokumarolem oraz badań bezpośrednio porównujących dabigatran z apiksabanem lub rywaroksabanem ([REDACTED])

29.01.2014 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu, zgodnie z opisanymi powyżej strategiami.

Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności dabigatranu, apiksabanu i rywaroksabanu w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 09.09.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	32 022
#2	[REDACTED]	44 964
#3	[REDACTED]	15
#4	[REDACTED]	1 520
#5	[REDACTED]	0
#6	[REDACTED]	45 263
#7	[REDACTED]	815
#8	[REDACTED]	552
#9	[REDACTED]	3
#10	[REDACTED]	1 491
#11	[REDACTED]	13
#12	[REDACTED]	62
#13	[REDACTED]	0
#14	[REDACTED]	0
#15	[REDACTED]	1 493
#16	[REDACTED]	282

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#17	[REDACTED]	649
#18	[REDACTED]	5
#19	[REDACTED]	0
#20	[REDACTED]	5
#21	[REDACTED]	17
#22	[REDACTED]	<u>650</u>
#23	[REDACTED]	567
#24	[REDACTED]	1 095
#25	[REDACTED]	1
#26	[REDACTED]	56
#27	[REDACTED]	25
#28	[REDACTED]	<u>1 095</u>
#29	[REDACTED]	<u>2 109</u>
#30	[REDACTED]	<u>951</u>
#31*	[REDACTED]	863 096
#32**	[REDACTED]	206 747

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	[REDACTED]	16
#14	[REDACTED]	133
<u>#15</u>	[REDACTED]	<u>4 191</u>
#16	[REDACTED]	2 071
#17	[REDACTED]	880
#18	[REDACTED]	8
#19	[REDACTED]	0
#20	[REDACTED]	8
#21	[REDACTED]	21
<u>#22</u>	[REDACTED]	<u>2 111</u>
#23	[REDACTED]	3 367
#24	[REDACTED]	1 649
#25	[REDACTED] [REDACTED]	1
#26	[REDACTED]	95
#27	[REDACTED]	30
<u>#28</u>	[REDACTED]	<u>3 436</u>
<u>#29</u>	[REDACTED]	<u>5 691</u>
<u>#30</u>	[REDACTED]	<u>2 683</u>
#31**	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	865 988
#32#	[REDACTED] [REDACTED]	2 131 675
#33#	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	103 844
<u>#34#</u>	[REDACTED]	<u>70 577</u>
#35#	[REDACTED] [REDACTED]	6 992
<u>#36</u>	[REDACTED]	<u>948 610</u>
<u>#37</u>	[REDACTED]	<u>816</u>
#38	[REDACTED]	19 052 449
#39	[REDACTED]	14 681 860
#40	[REDACTED]	4 370 589

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#41	[REDACTED]	813
#42	[REDACTED]	777

* stanowi odniesienie dla zapytania 'atrial fibrillation'/exp w bazie EMBASE; ** filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);²⁹ # filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *Clinical Evidence (BMJ)*.³¹

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności dabigatranu, apiksabanu i rywaroksabanu w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 09.09.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	2 342
#2	[REDACTED]	3 691
#3	[REDACTED]	3 691
#4	[REDACTED]	15
#5	[REDACTED]	15
#6	[REDACTED]	<u>3 694</u>
#7	[REDACTED]	115
#8	[REDACTED]	43
#9	[REDACTED]	0
#10	[REDACTED]	3
#11	[REDACTED]	3
#12	[REDACTED]	0
#13	[REDACTED]	0
#14	[REDACTED]	<u>116</u>
#15	[REDACTED]	62
#16	[REDACTED]	0
#17	[REDACTED]	0
#18	[REDACTED]	0
#19	[REDACTED]	0
#20	[REDACTED]	<u>62</u>
#21	[REDACTED]	118
#22	[REDACTED]	0
#23	[REDACTED]	4

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#24	[REDACTED]	24
#25	[REDACTED]	130
#26	[REDACTED]	284
#27	[REDACTED]	92
	[REDACTED]	61
	[REDACTED]	2
	[REDACTED]	4
	[REDACTED]	8
	[REDACTED]	17
	[REDACTED]	0
	[REDACTED]	0

Tab. 5. Strategia wyszukiwania raportów oceny technologii medycznych i opracowań wtórnych dotyczących skuteczności dabigatranu, apiksabanu i rywaroksabanu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 09.09.2013 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	[REDACTED]	61
#2	[REDACTED]	27
#3*	[REDACTED]	44
#4	[REDACTED]	95
#5	[REDACTED]	590
#6	[REDACTED]	47

[REDACTED]

3.7 Analiza statystyczna

Metaanalizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi oraz ciągłymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Obliczone wartości ryzyka mogą nieznacznie różnić się od podanych w publikacjach źródłowych, ze względu na zastosowaną inną metodę statystyczną. W przypadku braku wskazania w badaniu liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie jako sposobu raportowania częstości zdarzeń do obliczeń przyjmowano liczbę zdarzeń. 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.

[Redacted content]

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 09.09.2013 r. Poszukiwano przeglądów systematycznych (i metaanaliz wykonanych w oparciu o takie przeglądy) prospektywnych klinicznych badań pierwotnych z randomizacją i grupą kontrolną, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu w porównaniu z warfaryną lub acenokumarolem (porównanie bezpośrednie) oraz z apiksabanem lub rywaroksabanem (porównanie pośrednie ze względu na brak badań *head-to-head*, patrz rozdz. 4.2) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

Wyszukiwania badań nie zawężono do specyficznej podgrupy docelowej analizy, tj. chorych, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂. Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdz. 3.3.

Za kryterium przeglądu systematycznego uznano wyszukiwanie badań prowadzone przez co najmniej dwóch badaczy niezależnie w co najmniej dwóch z następujących baz danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane. Odrzucono opracowania niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego oraz opracowania, w których analizowano różne wskazania dla dabigatranu i innych leków, nie podano wyników liczbowych dla porównania DAB z WAR/API/RYW (lub podano je jedynie w ramach składowej metaanalizy niedotyczącej analizowanego tematu) lub przedstawiono wyniki w postaci skumulowanej dla DAB z innymi lekami. Listę opracowań wtórnych wykluczonych z analizy przedstawiono w rozdz. 11.5.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano [REDACTED] opracowań wtórnych spełniających wyżej zdefiniowane kryteria:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Listę opracowań wtórnych włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 11.4.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych (i badań pierwotnych) przedstawiono na Ryc. 1 (diagram QUOROM³⁵/PRISMA³⁶).

Szczegółowe zestawienie wyników liczbowych przedstawiono dla najnowszych opracowań, tj. z 2013 roku [REDACTED]). Wyniki tych opracowań wskazują na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

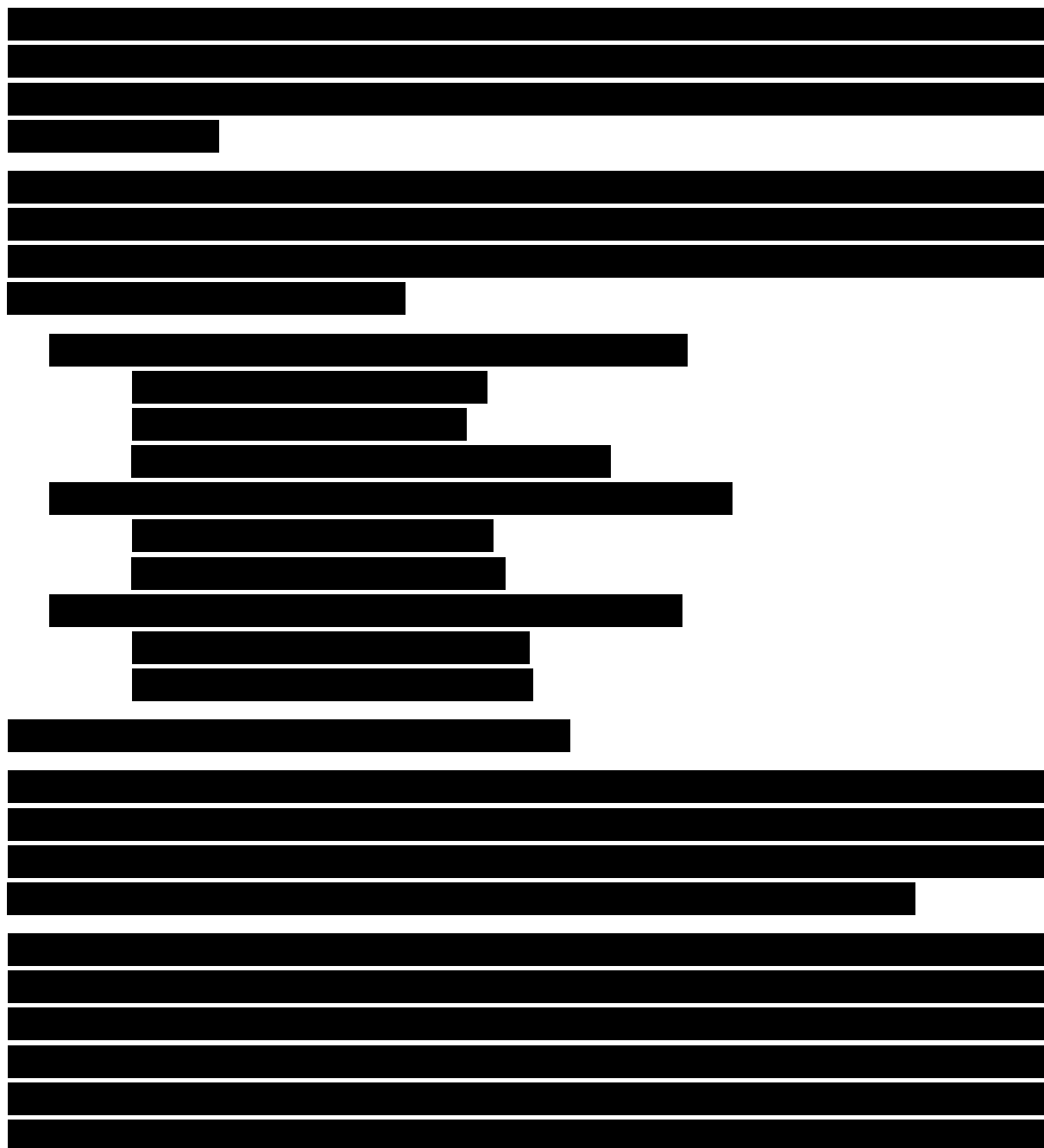
[Redacted]

[Redacted]

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano [redacted] prac (w tym [redacted] opracowania dla badań pierwotnych i [redacted] opracowań wtórnych), których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Dodatkowo włączono [redacted] badania pierwotne i [redacted] opracowania wtórne w wyniku przeglądu referencji do publikacji. Diagram wg QUOROM³⁵/PRISMA³⁶, ilustrujący kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono na poniższym rysunku.

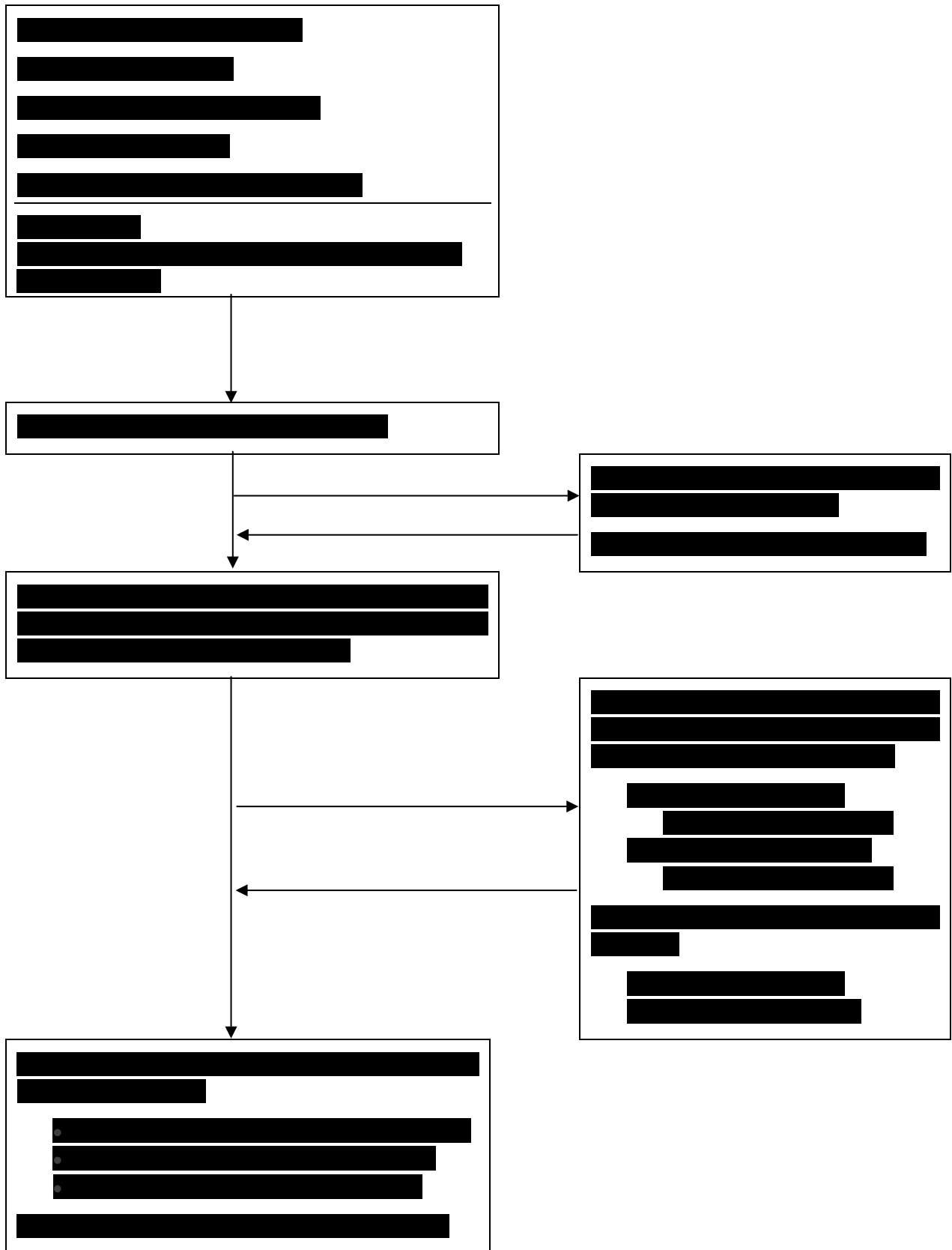
Nie odnaleziono bezpośrednich badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu z apiksabanem i rywaroksabanem.



[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w aneksie 11.5.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dabigatranu, rywaroksabanu i apiksabanu (diagram QUOROM³⁵/PRISMA³⁶).



[Redacted text block]

4.2.1 Metody badań randomizowanych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]

Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy – badania randomizowane.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji (tyg.)	Populacja	Porównywane interwencje, N (subpop. z CHADS ₂ ≥ 3)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji (tyg.)	Populacja	Porównywane interwencje, N (subpop. z CHADS ₂ ≥ 3)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania c.d.

Badanie	Szczegó- łowy protokół	Metody statystycz- ne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnie- nie liczebno- ści próby
[Redacted Section Header]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Summary/Notes]

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.³² Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

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

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 10. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Badanie	Randomizacja^^	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu.

Tab. 11. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów - badania pierwotne.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.4 Charakterystyka populacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tab. 12. Charakterystyka populacji pacjentów w badaniach pierwotnych.

Badanie	Wiek, lata, średnia (SD)	Masa ciała, kg, średnia (SD)	Odsetek kobiet, n (%)	Mediana czasu trwania AF, lata, (IQR)	Ciśnienie skurczowe, mmHg, średnia (SD)	Ciśnienie rozkurczowe, mmHg, śred- nia (SD)	Odsetek pacjentów z przetrwa- łym AF, n (%)	Odsetek pacjentów z napadowym AF, n (%)	Odsetek pacjentów z utrwalonym AF, n (%)
Badania z randomizacją									
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Badania bez randomizacji									
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Badania z randomizacją i bez randomizacji									
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

Badanie	Wiek, lata, średnia (SD)	Masa ciała, kg, średnia (SD)	Odsetek kobiet, n (%)	Mediana czasu trwania AF, lata, (IQR)	Ciśnienie skurczowe, mmHg, średnia (SD)	Ciśnienie rozkurczowe, mmHg, średnia (SD)	Odsetek pacjentów z przetrwałym AF, n (%)	Odsetek pacjentów z napadowym AF, n (%)	Odsetek pacjentów z utrwalonym AF, n (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 13. Charakterystyka populacji pacjentów w badaniach pierwotnych – czynniki ryzyka.

Badanie	Ocena ryzyka wg CHADS ₂ , pkt, średnia (SD)*	Odsetek pacjentów z przebyłym udarem lub TIA, n (%)	Odsetek pacjentów z przebyłym zawałem serca, n (%)	Odsetek pacjentów z niewydolnością serca, n (%)	Odsetek pacjentów z cukrzycą, n (%)	Odsetek pacjentów z nadciśnieniem, n (%)	Odsetek pacjentów w wieku >75 lat, n (%)	Odsetek pacjentów z chorobą wieńcową, n (%)	Odsetek palaczy (obecnie lub w przeszłości), n (%)
Badania porównawcze									
Badanie 1									
Badanie 2									
Badanie 3									
Badanie 4									
Badania nieporównawcze									
Badanie 5									
Badanie 6									
Badanie 7									
Badanie 8									
Badania retrospektywne									
Badanie 9									
Badania metaanalizy									
Badanie 10									

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

Badanie	Ocena ryzyka wg CHADS ₂ , pkt, średnia (SD)*	Odsetek pacjentów z przebyłym udarem lub TIA, n (%)	Odsetek pacjentów z przebyłym zawałem serca, n (%)	Odsetek pacjentów z niewydolnością serca, n (%)	Odsetek pacjentów z cukrzycą, n (%)	Odsetek pacjentów z nadciśnieniem, n (%)	Odsetek pacjentów w wieku >75 lat, n (%)	Odsetek pacjentów z chorobą wieńcową, n (%)	Odsetek palaczy (obecnie lub w przeszłości), n (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 14. Ocena ryzyka wg CHADS₂.

Badanie	Ocena ryzyka wg CHADS ₂ , pkt, średnia (SD)*	Odsetek pacjentów z CHADS=0-1, n (%)	Odsetek pacjentów z CHADS=2, n (%)	Odsetek pacjentów z CHADS≥3, n (%)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	ARB lub ACE inhibitor, n (%)	β-bloker, n (%)	Amiodaron, n (%)	Statyny, n (%)	Inne, n (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Subpopulacja chorych z CHADS₂ ≥ 3

Tab. 16. Charakterystyka docelowej subpopulacji pacjentów w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Wiek, lata, średnia (SD)	Masa ciała, kg, średnia (SD)	Odsetek kobiet, n (%)	Ciśnienie skurczowe, mmHg, średnia (SD)	Ciśnienie rozkurczowe, mmHg, średnia (SD)	Odsetek pacjentów z przetrwałym AF, n (%)	Odsetek pacjentów z napadowym AF, n (%)	Odsetek pacjentów z utrwalonym AF, n (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Tab. 17. Charakterystyka docelowej subpopulacji pacjentów w badaniach włączonych do analizy cd.

Badanie	Odsetek pacjentów z przebyłym udarem lub TIA, n (%)	Odsetek pacjentów z przebyłym zawałem serca, n (%)	Odsetek pacjentów z niewydolnością serca, n (%)	Odsetek pacjentów z cukrzycą, n (%)	Odsetek pacjentów z nadciśnieniem, n (%)	Odsetek pacjentów w wieku >75 lat, n (%)
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 18. Charakterystyka docelowej subpopulacji pacjentów w badaniach włączonych do analizy cd.

Badanie	ARB lub ACE inhibitor, n (%)	β-bloker, n (%)	Statyny, n (%)	ASA, n (%)	Inne, n (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 19. Zestawienie punktów końcowych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

Tab. 20. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (populacja całkowita).

Badanie, grupa	Ran- domi- zowani	Zgony	Zdarzenia niepożą- dane	Narusze- nie proto- kołu	Wycofa- nie za zgoda	Utrata z obser- wacji	Kryteria włącze- nia/wykluczenia	Niewystar- czająca odpowieź	Inne	Pacjenci, któ- rzy ukończyli badanie, n (%)
[REDACTED]			1			1			1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
[REDACTED]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂



W poniższej tabeli podsumowano dane z badań dotyczące odsetka chorych, którzy nie ukończyli badań.

Tab. 21. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania. Populacja całkowita.

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tab. 22. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania – wyniki (populacja całkowita).

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5 Wyniki w docelowej subpopulacji chorych z CHADS₂ ≥ 3

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z antagonistami witaminy K oraz doustnymi bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂ (docelowa populacja). Dodatkowo w rozdz. 6 przedstawiono wyniki dla populacji chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków bez ograniczenia ze względu na ocenę ryzyka według CHADS₂ (całkowita populacja chorych).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1 Dabigatran vs warfaryna

W publikacji Oldgren 2011 przedstawiono wyniki dla docelowej populacji chorych z badania RE-LY dotyczące: udaru lub zatoru w krążeniu dużym, zgonów z przyczyn naczyniowych, zgonów niezależnie od przyczyny (analiza skuteczności) oraz dużych krwawień i krwawień wewnątrzczaszkowych (analiza bezpieczeństwa). Wyniki zebrano w poniższej tabeli.



Tab. 24. Zestawienie wyników badania RE-LY w docelowej subpopulacji chorych.

Parametr	Udar lub zator w krążeniu dużym	Zgony z przyczyn naczyniowych	Zgony niezależnie od przyczyny	Duże krwawienia	Krwawienia wewnętrzne

Tab. 25. Ocena skuteczności: DAB 150 mg/d vs WAR. Badanie RE-LY (populacja docelowa).

Punkt końcowy	n _i /n _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
██████████	██████	██████████	██	██████████	██	██
██████████	██████	██████████	██	██████████	██	
██████████	██████	██████████	██	██████████	██	

Ryc. 4. Ocena skuteczności: DAB 150 mg/d vs WAR. Badanie RE-LY (RR). Populacja docelowa.

Ryc. 5. Ocena skuteczności: DAB 150 mg/d vs WAR. Badanie RE-LY (RD). Populacja docelowa.

Tab. 26. Ocena bezpieczeństwa: DAB 150 mg/d vs WAR. Badanie RE-LY (populacja docelowa).

Punkt końcowy	n_i/n_k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]

Ryc. 6. Ocena bezpieczeństwa: DAB 150 mg/d vs WAR. Badanie RE-LY (RR). Populacja docelowa.

Ryc. 7. Ocena bezpieczeństwa: DAB 150 mg/d vs WAR. Badanie RE-LY (RD). Populacja docelowa.

Tab. 27. Ocena skuteczności: DAB 110 mg/d vs WAR. Badanie RE-LY (populacja docelowa).

Punkt końcowy	n _i /n _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]

Ryc. 8. Ocena skuteczności: DAB 110 mg/d vs WAR. Badanie RE-LY (RR). Populacja docelowa.

Ryc. 9. Ocena skuteczności: DAB 110 mg/d vs WAR. Badanie RE-LY (RD). Populacja docelowa.

Tab. 28. Ocena bezpieczeństwa: DAB 110 mg/d vs WAR. Badanie RE-LY (populacja docelowa).

Punkt końcowy	n _i /n _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]

Ryc. 10. Ocena bezpieczeństwa: DAB 110 mg/d vs WAR. Badanie RE-LY (RR). Populacja docelowa.

Ryc. 11. Ocena bezpieczeństwa: DAB 110 mg/d vs WAR. Badanie RE-LY (RD). Populacja docelowa.



[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

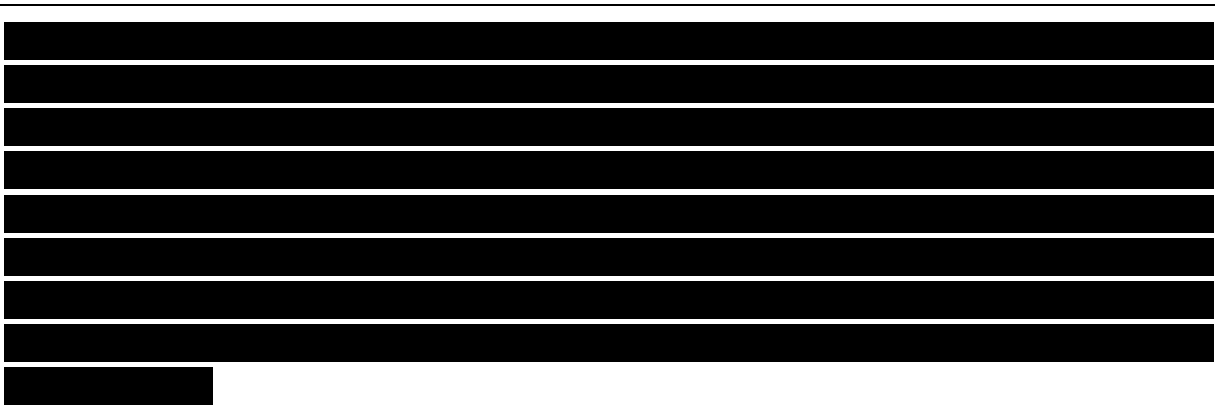
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

[Redacted]

[Redacted]

6 Analiza kliniczna – populacja całkowita

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu w porównaniu z antagonistami witaminy K oraz doustnymi bezpośrednimi inhibitorami czynnika Xa u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂ (docelowa populacja) – patrz rozdz. 5. W niniejszym rozdziale dodatkowo przedstawiono wyniki dla populacji chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków bez ograniczenia ze względu na ocenę ryzyka według CHADS₂ (całkowita populacja chorych).

6.1 Ocena skuteczności

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted Content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Content]

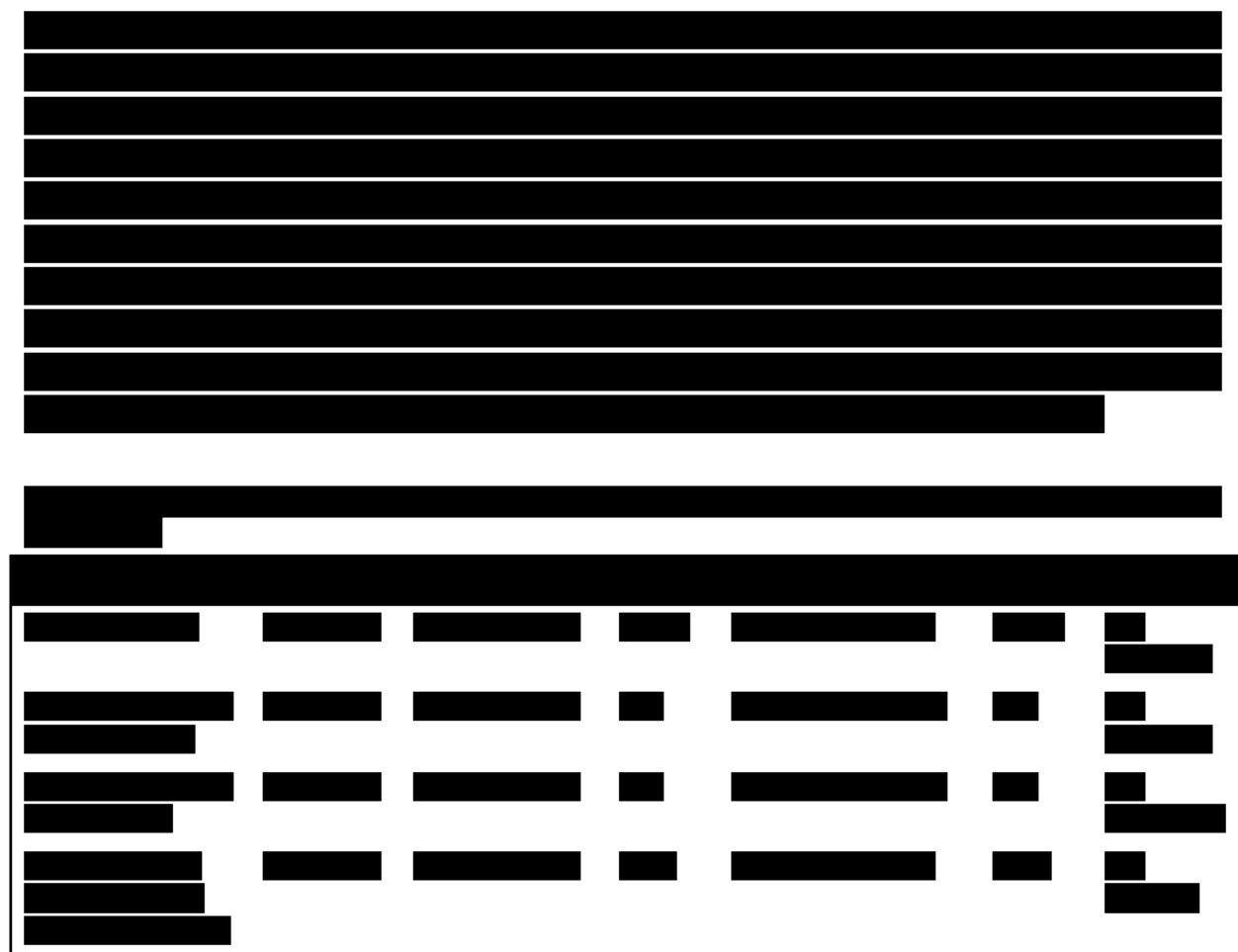
[Redacted Table]

[Redacted text block]

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

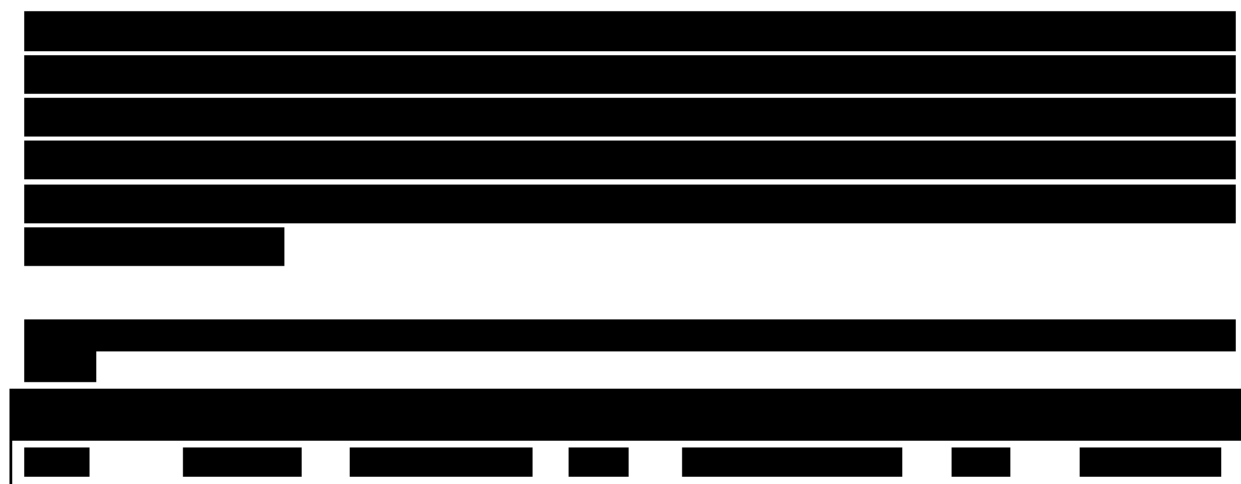
Ryc. 18. Ocena skuteczności: DAB 150 mg/2xd vs WAR (RR). Populacja całkowita.

Ryc. 19. Ocena skuteczności: DAB 150 mg/2xd vs WAR (RD). Populacja całkowita.



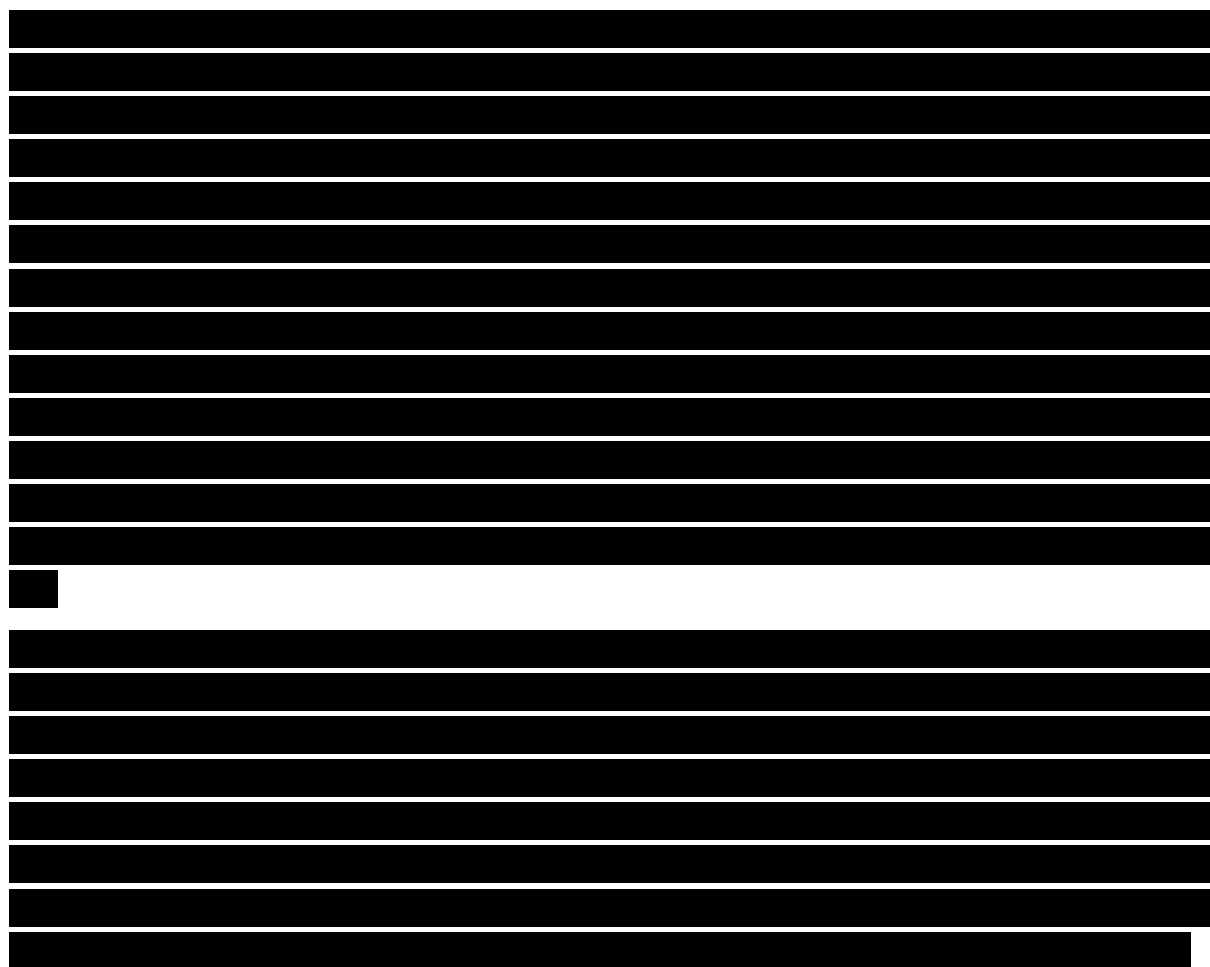
Ryc. 20. Ocena skuteczności: DAB 150 mg/2xd vs WAR. Typy udarów (RR). Populacja całkowita.

Ryc. 21. Ocena skuteczności: DAB 150 mg/2xd vs WAR. Typy udarów (RD). Populacja całkowita.



Ryc. 22. Ocena skuteczności: DAB 150 mg/2xd vs WAR. Złożony punkt końcowy (RR). Populacja całkowita.

Ryc. 23. Ocena skuteczności: DAB 150 mg/2xd vs WAR. Złożony punkt końcowy (RD). Populacja całkowita.





Ryc. 24. Ocena skuteczności: DAB 150 mg/2xd (w zależności od leczenia skojarzonego ASA) vs WAR. Incydenty zakrzepowo-zatorowe (RR). Populacja całkowita.

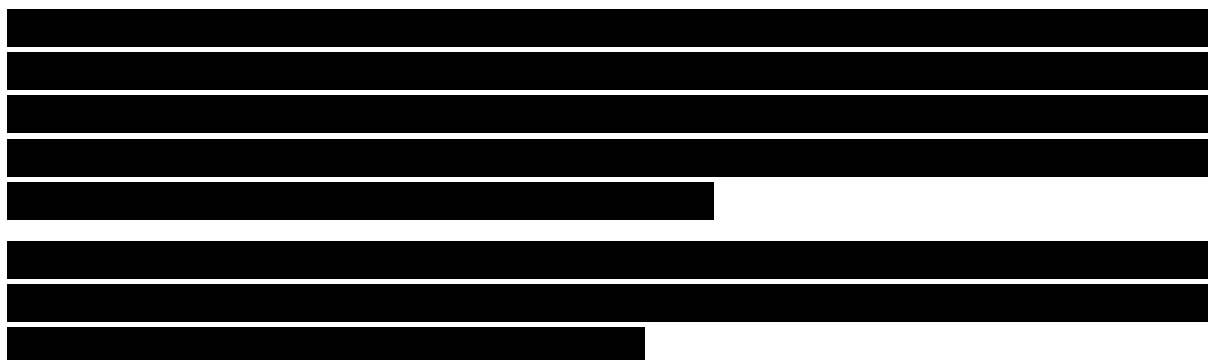
Ryc. 25. Ocena skuteczności: DAB 150 mg/2xd (w zależności od leczenia skojarzonego ASA) vs WAR. Incydenty zakrzepowo-zatorowe (RD). Populacja całkowita.

Tab. 46. Ocena skuteczności: DAB 150 mg/2xd vs WAR. Incydenty zakrzepowo-zatorowe (populacja całkowita).

Study	Effect Size (RD)	95% CI
Study 1	0.05	0.02 - 0.08
Study 2	0.06	0.03 - 0.09
Study 3	0.04	0.01 - 0.07
Overall	0.05	0.02 - 0.08

Ryc. 26. Ocena skuteczności: DAB 150 mg/2xd vs WAR. Incydenty zakrzepowo-zatorowe (RR). Populacja całkowita.

Ryc. 27. Ocena skuteczności: DAB 150 mg/2xd vs WAR. Incydenty zakrzepowo-zatorowe (RD). Populacja całkowita.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

Ryc. 28. Ocena skuteczności: DAB 110 mg/2xd vs WAR (RR). Populacja całkowita.

Ryc. 29. Ocena skuteczności: DAB 110 mg/2xd vs WAR (RD). Populacja całkowita.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ryc. 30. Ocena skuteczności: DAB 110 mg/2xd vs WAR. Typy udarów (RR). Populacja całkowita.

Ryc. 31. Ocena skuteczności: DAB 110 mg/2xd vs WAR. Typy udarów (RD). Populacja całkowita.

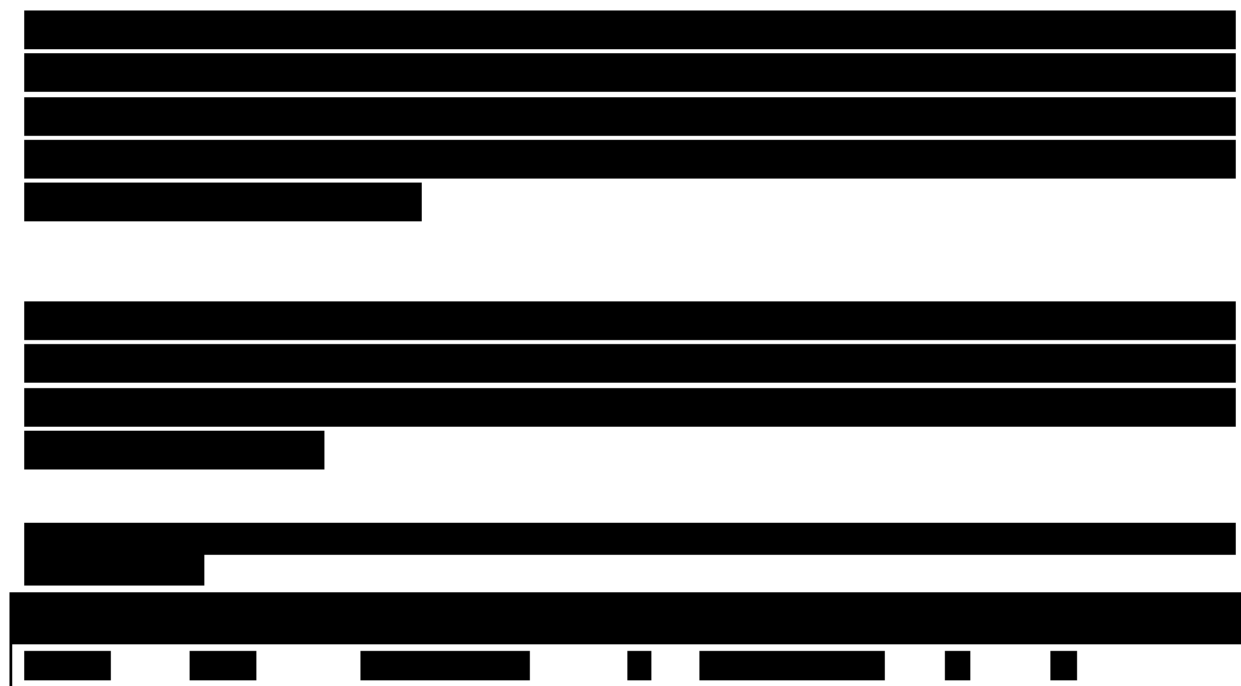
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ryc. 32. Ocena skuteczności: DAB 110 mg/2xd vs WAR. Złożony punkt końcowy (RR). Populacja całkowita.

Ryc. 33. Ocena skuteczności: DAB 110 mg/2xd vs WAR. Złożony punkt końcowy (RD). Populacja całkowita.



Ryc. 34. Ocena skuteczności: DAB 110 mg/2xd vs WAR. Incydenty zakrzepowo-zatorowe (RR). Populacja całkowita.

Ryc. 35. Ocena skuteczności: DAB 110 mg/2xd vs WAR. Incydenty zakrzepowo-zatorowe (RD). Populacja całkowita.

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]



6.1.1.4 Food and Drug Administration

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

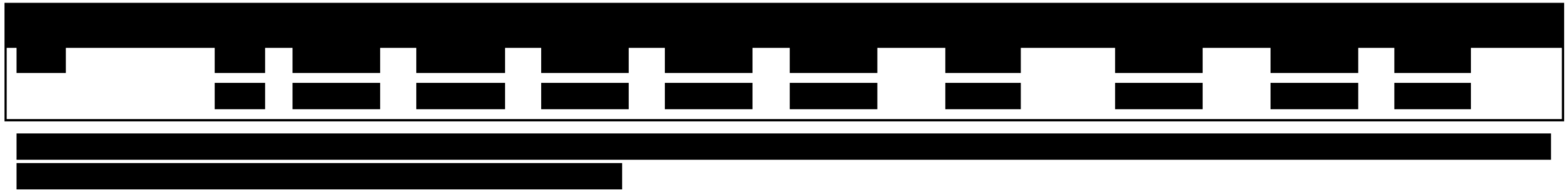
[Redacted text block]

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

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

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header row]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

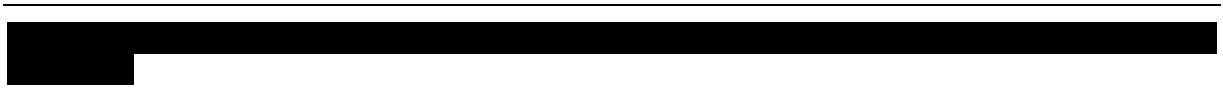
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]









[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

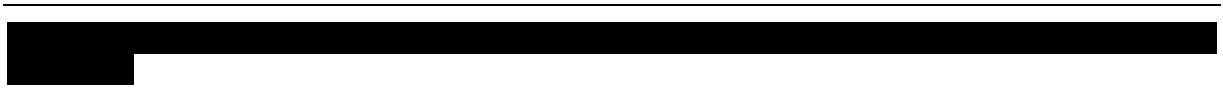
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂







[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted Table]



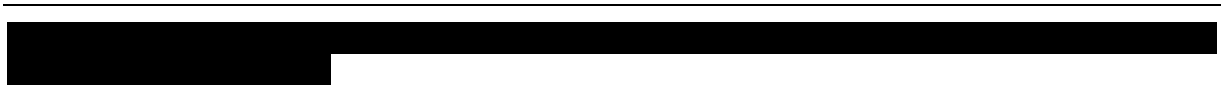


[Redacted header text]

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7 Ograniczenia

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych leków oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych.

Ze względu na ryzyko pominięcia badań wyszukiwanie przeprowadzono szeroko – w populacji chorych z migotaniem przedsionków, bez uwzględnienia zapytań ograniczających wyszukiwanie specyficznym do zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takich jak udary i zatorowość systemowa, a także bez uwzględnienia oceny wg CHADS₂, co minimalizuje błąd selekcji (patrz rozdz. 3.3).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

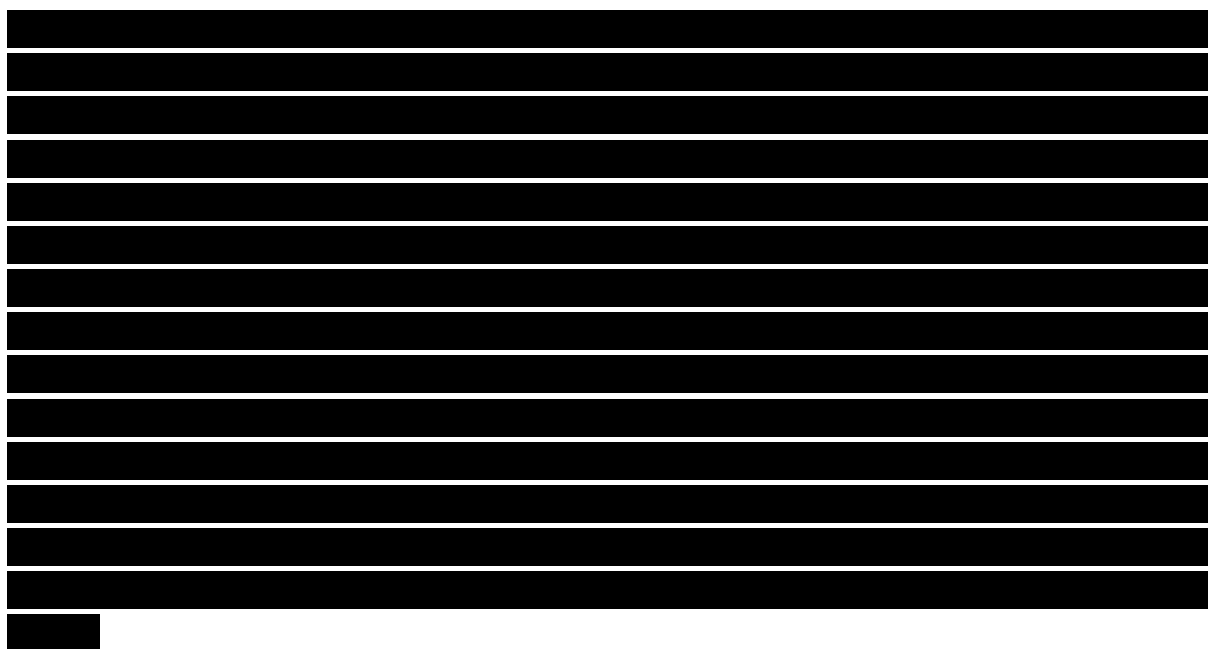
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



8 Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

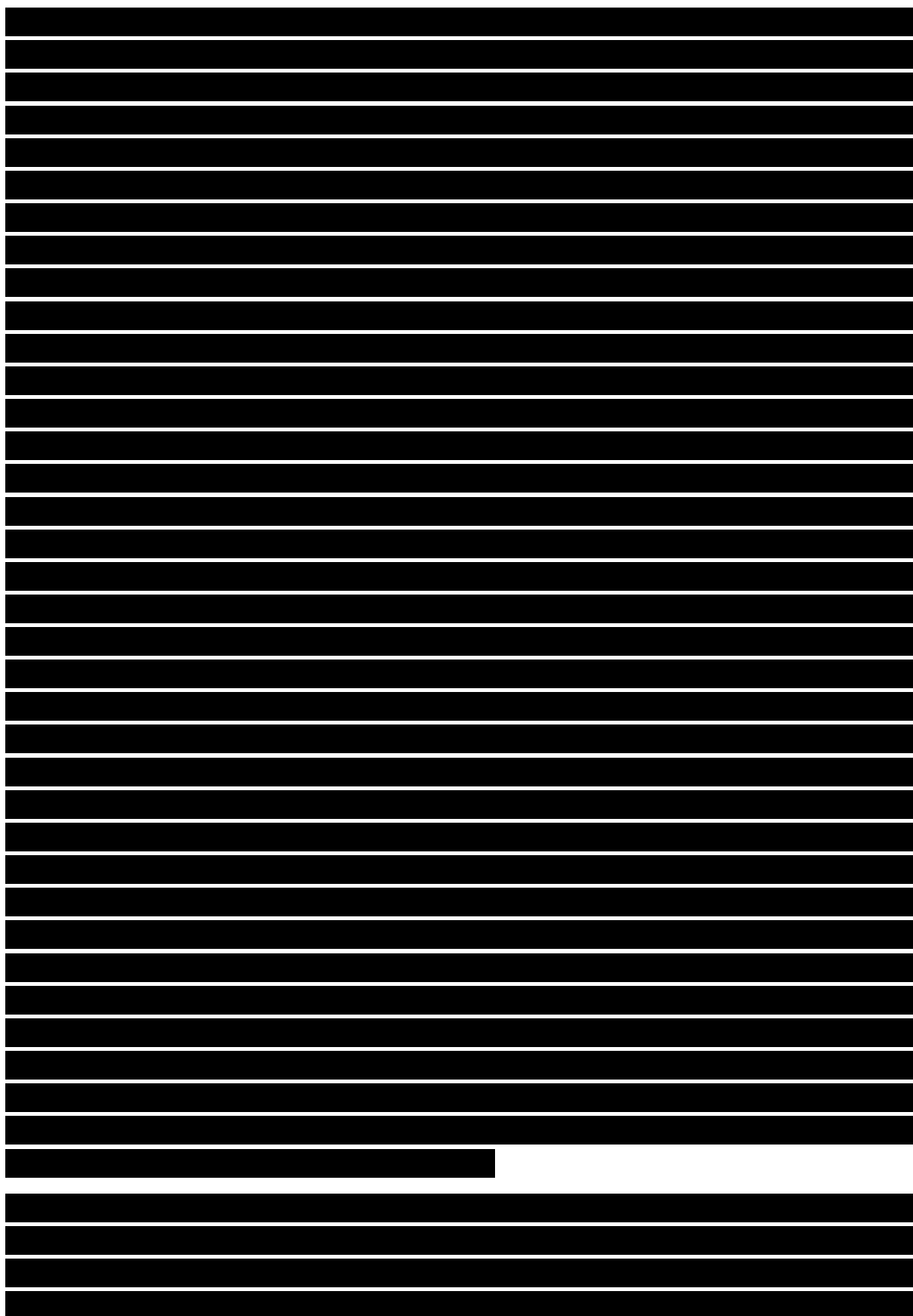
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**** Ponieważ w badaniu J-ROCKET AF oceniono rywaroksaban w dawce niezarejestrowanej w Europie, zrezygnowano z włączenia wyników badania do porównania pośredniego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

10 Wnioski

Skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu w dawkach zarejestrowanych w analizowanym wskazaniu, tj. 110 mg/2xd i 150 mg/2xd, w porównaniu z warfaryną w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków (populacja ogólna) oceniono na podstawie 3 badań *head-to-head* włączonych do analizy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕○○
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕○○
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕○

The image displays a redacted table with 10 columns and 3 rows of data. The content is obscured by black bars. The table is contained within a white rectangular area with a black border. A thick black horizontal bar is located at the top of the page, and a grey horizontal bar is located at the bottom of the table area. Each row of data concludes with a set of four icons: a square with a plus sign, another square with a plus sign, a circle with a plus sign, and a solid black circle.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]													
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	+	●	○	○
[Redacted]													
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	+	●	○	○

The table is a large grid with approximately 10 columns and 3 main sections of rows. Each section is separated by a horizontal grey bar. The content is almost entirely obscured by black redaction boxes. In the top right corner of each row section, there are small icons: a plus sign in a square, followed by three circles. The first circle in each set contains a plus sign, while the others are empty.



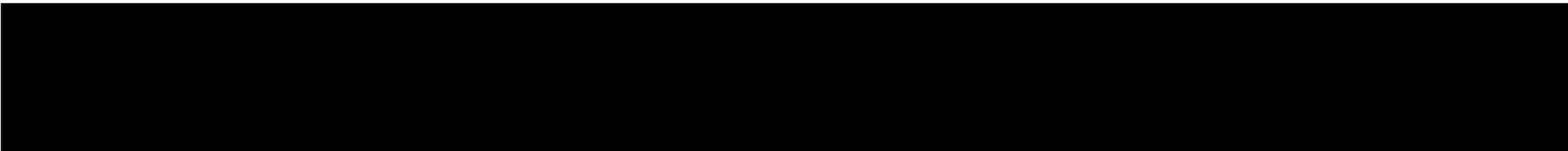
[Redacted text]

[Redacted header]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕●●●
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕●
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕⊕●
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕●●



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ⊙
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ⊙
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ⊙
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ⊙

[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕○○
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕○○
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕○○
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	⊕⊕○○



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



The table contains four rows of redacted data. Each row consists of approximately 11 columns of blacked-out text. To the right of each row, there is a small icon consisting of four circles in a horizontal row. The first three circles in each icon have a cross inside, and the fourth circle is empty. The table is enclosed in a black border.

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

[REDACTED]										[+]	[]	[]	[]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[+]	[]	[]	[]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[+]	[]	[]	[]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[+]	[]	[]	[]

[REDACTED]										+	+	+	+	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+	+	+	+
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+	+	+	+
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+	+	+	+

[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕●
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕●●
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕●●
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕⊕⊕●

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

[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ○
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ○
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ○
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ○

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

[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ⊕ ⊕
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ⊕ ⊕
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ⊕ ⊕
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ⊕ ⊕

The table contains four rows of redacted data. Each row consists of approximately 11 columns of blacked-out text. To the right of each row, there is a small icon consisting of a horizontal row of five circles. The first three circles in each icon contain a cross, and the last two are empty. The table is mostly obscured by black redaction boxes.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ○ ○
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	---------

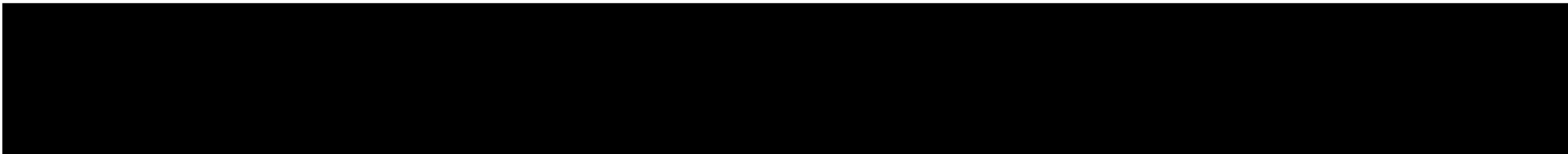
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ○ ○
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	---------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ○ ○
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	---------



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	⊕ ⊕ ○ ○
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	---------

[Redacted]										+	○	○	○	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	+	○	○	○
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	+	○	○	○
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	+	○	○	○



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

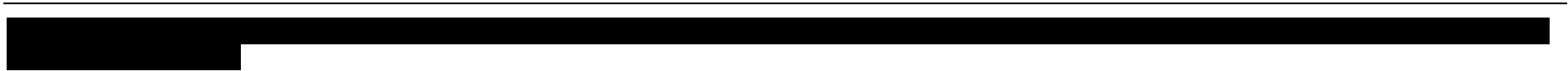


[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

The table is mostly redacted with black bars. It appears to be a clinical trial data table with columns for patient identifiers, demographic information, and clinical outcomes. The CHADS₂ score icon is visible at the end of each row, indicating a score of 3 or higher.



11 Aneks

11.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 98. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punkcja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaslepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty pacjentów w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
	Suma (max 5)		

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

11.2 Kryteria oceny według GRADE^{90,91}

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Obniżenie punktacji
wysoka	jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
umiarkowana	jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
niska	nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
bardzo niska	mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Jakość badań				
	wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe badania)
Ograniczenia metodyki badań				
		bez ograniczeń	istotne	bardzo istotne
modyfikacja oceny jakości badań	-		-1	-2
Spójność wyników z różnych badań				
		brak istotnej nieśpójności	istotna nieśpój- ność	bardzo istotna nieśpój- ność
modyfikacja oceny jakości badań	-		-1	-2
Bezpośredni wpływ wyników na populację docelową				
		bezpośredni	umiarkowany	wątpliwy
modyfikacja oceny jakości badań	-		-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników				
		nie występuje	istotny	bardzo istotny
modyfikacja oceny jakości badań	-		-1	-2
Dodatkowe czynniki				
<i>błąd publikacji</i>		mało prawdopo- dobny	prawdopodobny	bardzo prawdopodobny
modyfikacja oceny jakości badań	-		-1	-2
<i>efekt kumulacji wyników</i>		brak	duży	bardzo duży
modyfikacja oceny jakości badań	-		+1	+2
<i>efekt zakłócania wyników</i>		brak	zmniejsza efekt, RR>>1 lub RR<<1	zwiększa efekt, RR~1
modyfikacja oceny jakości badań	-		+1	+1
<i>efekt zależny od dawki</i>		brak	występuje	
modyfikacja oceny jakości badań	-		+1	

11.3 Skale diagnostyczne i kryteria klasyfikacji krwawień używane w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu

11.3.1 CHADS/CHADS₂

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

- C (*congestive heart failure*) – niewydolność serca – 1 pkt;
- H (*hypertension*) – nadciśnienie tętnicze – 1 pkt;
- A (*age*) – wiek (≥ 75 r.ż.) – 1 pkt;
- D (*diabetes mellitus*) – cukrzyca – 1 pkt;
- S (*stroke*) – przebyty udar niedokrwienny mózgu lub TIA – 1 pkt (2 pkt. w przypadku klasyfikacji CHADS₂).

Ryzyko wystąpienia udaru w ciągu roku w zależności od oceny czynników ryzyka w skali CHADS przedstawiono w poniższej tabeli.⁹²

Tab. 99. Wyniki w skali CHADS₂ a częstość występowania udaru mózgu.

Ocena CHADS, pkt	Ryzyko udaru, % [95% CI]
0	██████████
1	██████████
2	██████████
3	██████████
4	██████████
5	██████████
6	██████████

Źródło: Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285(22):2864–70.

11.3.2 Klasyfikacja krwawień wg GUSTO

Tab. 100. Klasyfikacja krwawień wg GUSTO.⁹³

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

11.3.3 Klasyfikacja krwawień wg TIMI

Tab. 101. Klasyfikacja krwawień wg TIMI.⁹⁴

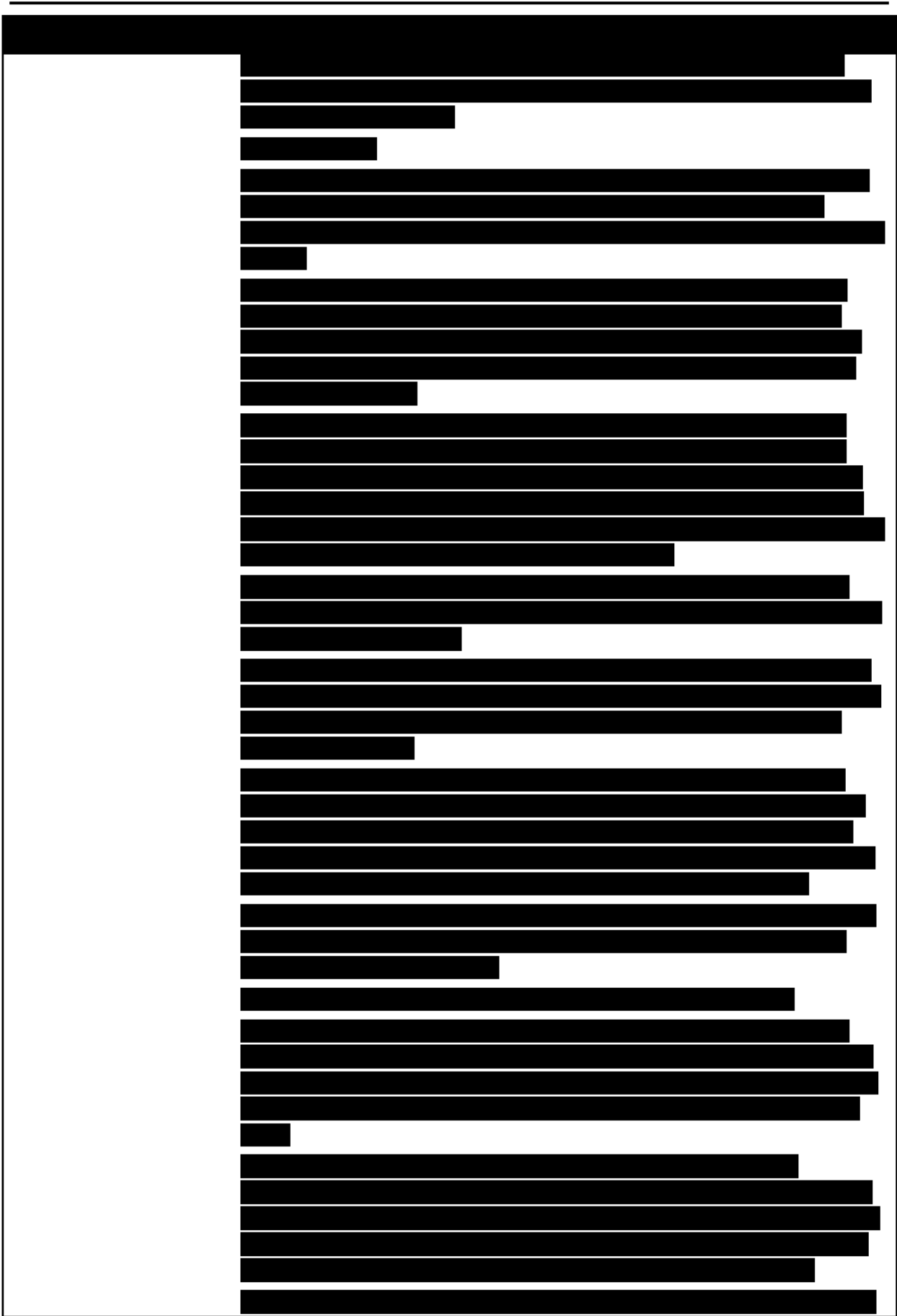
Krwawienie	Definicja
duże	<ul style="list-style-type: none">• krwotok wewnątrzczaszkowy albo klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane w badaniu obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny o ≥ 5 g/dl lub $\geq 15\%$ spadku hematokrytu• krwawienie prowadzące do zgonu w przeciągu 7 dni od 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 dużego 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

TIMI - ang. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

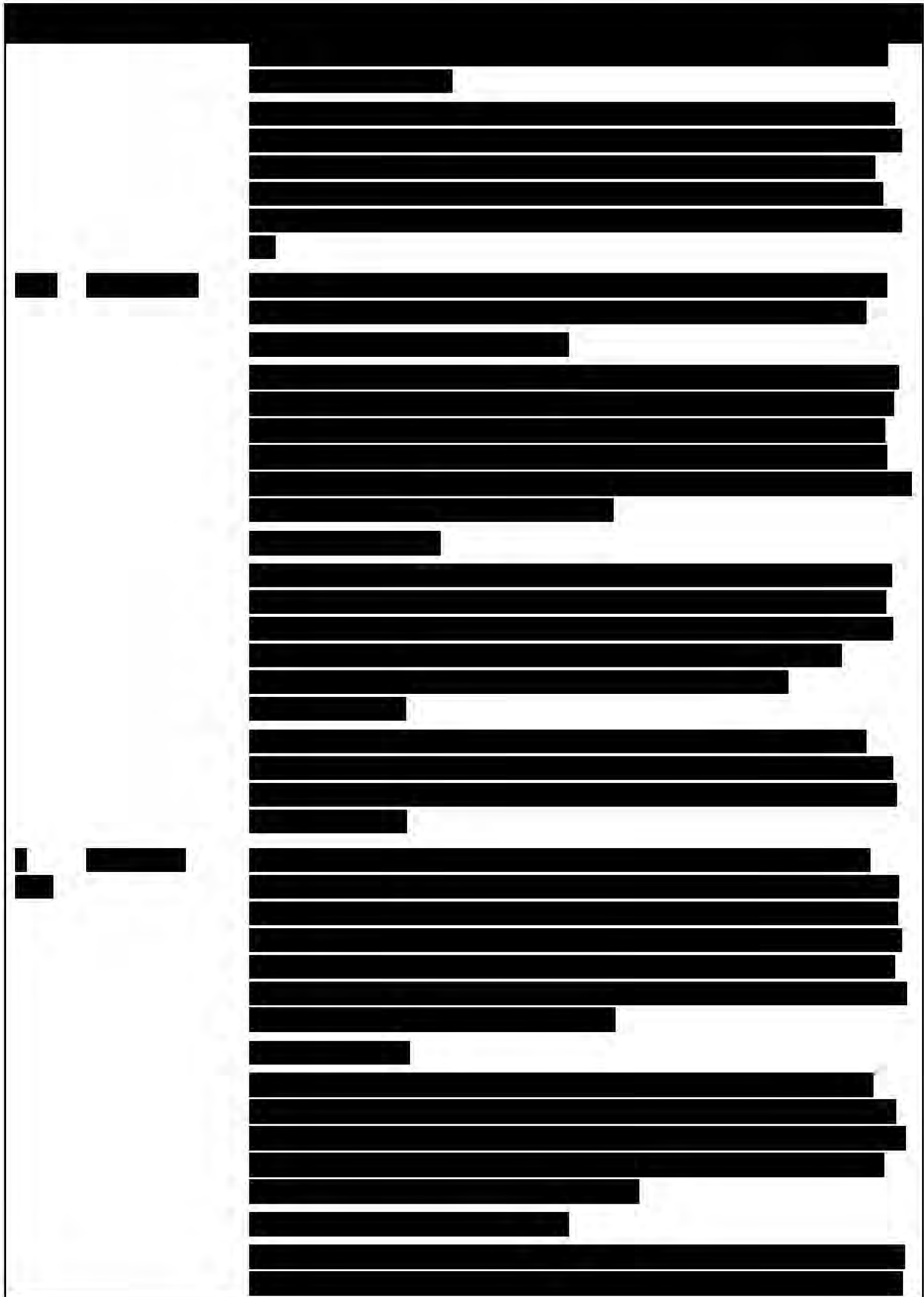
11.4 Spis badań włączonych do przeglądu

Tab. 102. Badania włączone w ramach przeglądu systematycznego.

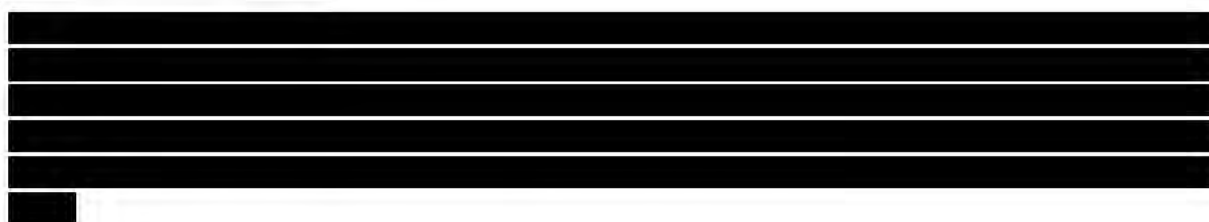
The table is almost entirely redacted with black bars. Only a few small black squares are visible in the left margin, suggesting a list of references or study identifiers. The main body of the table is obscured by thick black horizontal bars.



[REDACTED]



[Redacted text block]

A table with multiple rows and columns, where all text is completely redacted with black boxes. The table structure is obscured by these redactions.A table with multiple rows and columns, where all text is completely redacted with black boxes. The table structure is obscured by these redactions.

11.5 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Tab. 103. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

A table with multiple rows and columns, where all text is completely redacted with black boxes. The table structure is obscured by these redactions.

[Redacted]	
■ [Redacted]	[Redacted]
■ [Redacted]	[Redacted]
■ [Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	

[Redacted]

11.6 Krytyczna ocena badań randomizowanych

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				[Redacted]	
[Redacted]					

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

11.7 Dodatkowe dowody – wyniki w postaci wykresów *forest plot*

11.7.1 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

11.7.1.1 Dabigatran 150 mg 2 razy dziennie vs warfaryna



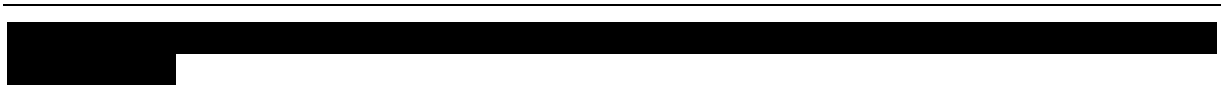
Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

[Redacted text block]

[Redacted text block]

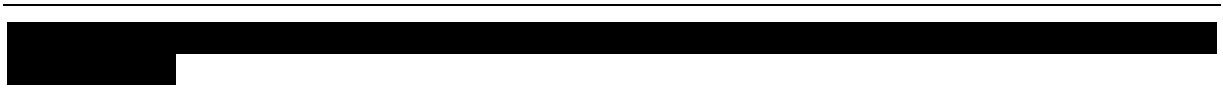


[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted header]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted header]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



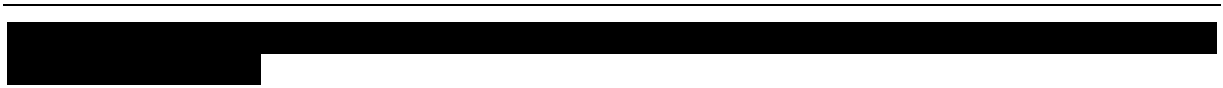
Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂



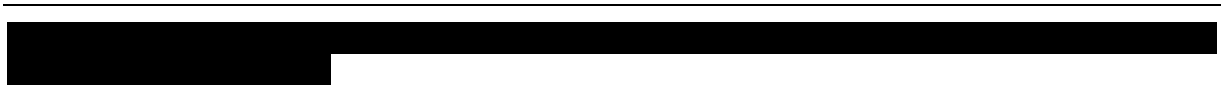
[Redacted]

[Redacted]









[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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





[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂





[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

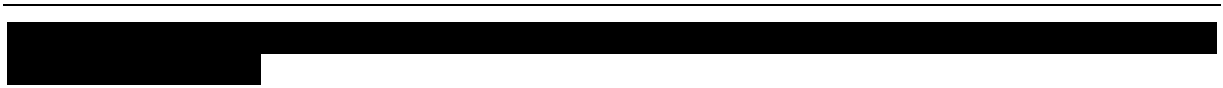
[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]



Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11.11 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ⁹⁷

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1 Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■
2 Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■
3 Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	■	■
4 Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie: charakterystyki badanej populacji, charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, metodyki badań?	■ ■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■ ■ ■ ■
5 Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	■	■
6 Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria: zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku, zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■ ■
7 Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera: porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną, wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6, opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych, opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu, charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	■ ■■■■■■■■■■ ■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	■ ■ ■ ■ ■

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
<p>opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, 	[REDACTED]	[REDACTED]
<p>kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,</p> <p>opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,</p> <p>charakterystyki grupy osób badanych,</p>	[REDACTED]	[REDACTED]
<p>charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,</p>	[REDACTED]	[REDACTED]
<p>wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,</p>	[REDACTED]	[REDACTED]
<p>informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,</p>	[REDACTED]	[REDACTED]
<p>wskazanie źródeł finansowania badania,</p>	[REDACTED]	[REDACTED]
<p>zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,</p>	[REDACTED]	[REDACTED]
<p>informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?</p>	[REDACTED]	[REDACTED]
<p>8 Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p> <p>Ogólne adnotacje</p>	[REDACTED]	[REDACTED]
<p>9 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:</p>	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczную identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	[REDACTED]	[REDACTED]
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted content]

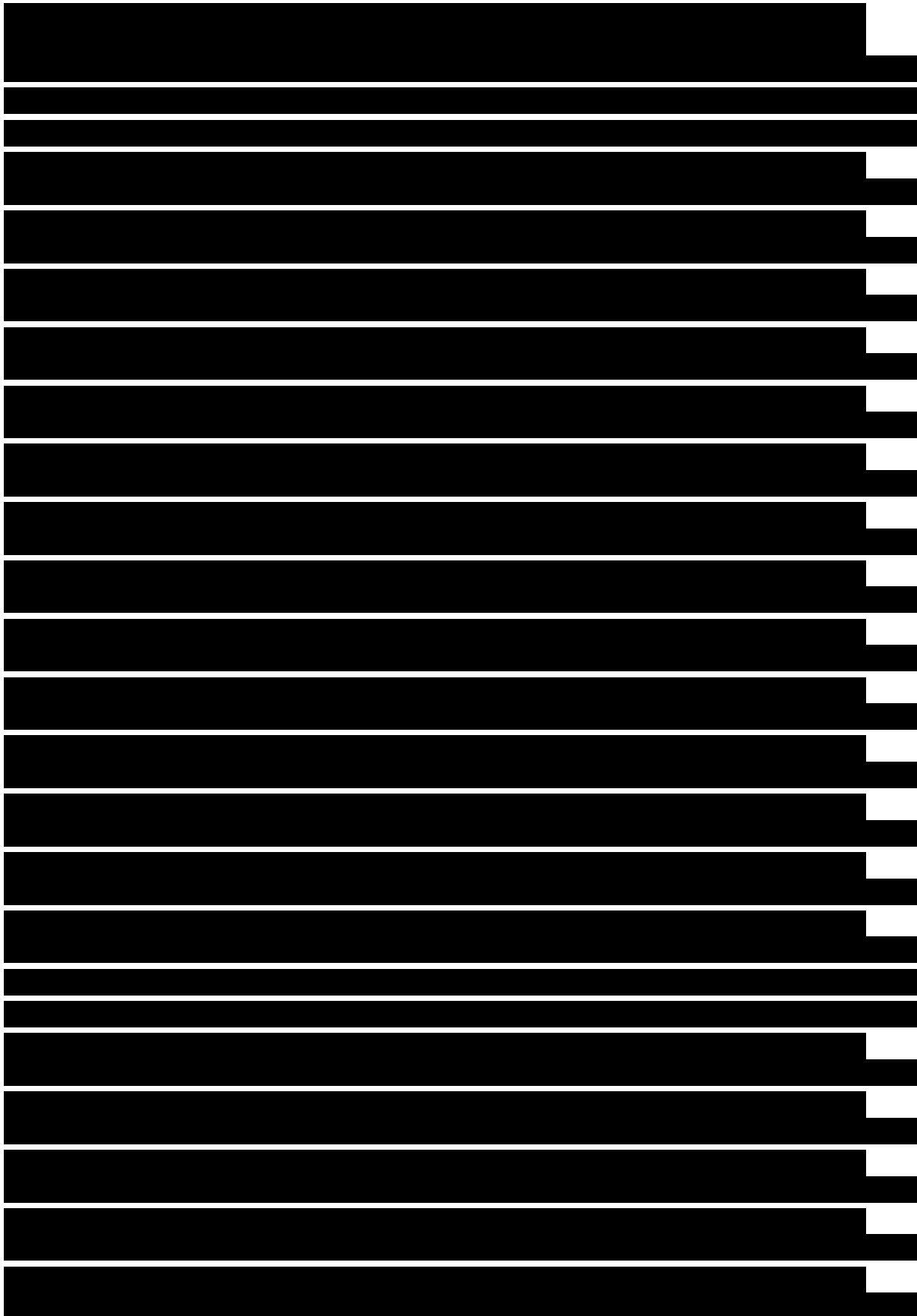
[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]



Spis rycin



[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

[REDACTED]

[Redacted content]

Piśmiennictwo

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[Redacted text block 7]

[Redacted text block 8]

[Redacted text block 9]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]