

# ANEKS

## ASENAPINA W LECZENIU UMIARKOWANYCH I CIĘŻKICH EPIZODÓW MANII W PRZEBIEGU CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ TYPU I PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII

Wersja 1.00



[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]

## SPIS TREŚCI

<b>1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji naukowej .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad .....</b>	<b>18</b>
<b>3. Formularz ekstrakcji danych z badania .....</b>	<b>19</b>
<b>4. Charakterystyka badań uwzględnionych w podstawowej analizie klinicznej.....</b>	<b>20</b>
4.1.    Asenapina .....	20
4.2.    Olanzapina .....	22
4.3.    Arypiprazol .....	28
4.4.    Kwetiapina.....	30
<b>5. Charakterystyka badań uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa .....</b>	<b>34</b>
<b>6. Charakterystyka skal stosowanych w ocenie ChAD .....</b>	<b>42</b>
<b>7. Szczegółowe wyniki badań włączonych do analizy klinicznej .....</b>	<b>43</b>
7.1.    Podstawowa analiza kliniczna .....	43
7.1.1.    LN + ASN vs LN + PLC .....	43
7.1.2.    LN + OLN vs LN + PLC .....	49
7.1.3.    LN + ARP vs LN + PLC .....	54
7.1.4.    LN + QTP vs LN + PLC .....	56
7.2.    Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....	59
7.2.1.    ASN vs PLC .....	59
7.2.2.    ASN vs OLN.....	63
<b>8. Charakterystyka badań w toku .....</b>	<b>73</b>
<b>9. Zestawienie badań klinicznych wykluczonych z analizy .....</b>	<b>74</b>
<b>10. Bibliografia.....</b>	<b>77</b>
<b>11. Spis tabel.....</b>	<b>82</b>

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE(s)</b>	Działanie (działania) niepożądane ( <i>Adverse Event(s)</i> )
<b>AHRQ</b>	A amerykańska Agencja zrzeszona w INAHTA ( <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> )
<b>AIMS</b>	Skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych (dyskinez) ( <i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa ( <i>Alanine aminotransferase</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych ( <i>Agency for Health Technology Assessment in Poland</i> )
<b>ARP</b>	Arypiprazaol
<b>ASN</b>	Asenapina
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa ( <i>Aspartate aminotransferase</i> )
<b>b.i.d.</b>	Lek podawany dwa razy na dobę ( <i>Bis In Die</i> )
<b>BARS</b>	Skala oceny nasilenia akatyzji ( <i>Barnes Akathisia Scale</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BMI</b>	Współczynnik masy ciała ( <i>Body Mass Index</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CEDIT</b>	Francuska Agencja HTA zrzeszona w INAHTA ( <i>Committee for Evaluation and Diffusion of Innovative Technologies</i> )
<b>CGI-BP</b>	Skala oceny nasilenia objawów choroby dwubiegunowej ( <i>Clinical Global Impression for Bipolar Disorder</i> )
<b>ChAD</b>	Choroba Afektywna Dwubiegunowa

<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CNS Vital Signs</b>	Skomputeryzowany test oceny funkcjonowania neuropoznawczego ( <i>Central Nervous System Vital Signs</i> )
<b>CRB</b>	Karbamazepina
<b>DAHTA</b>	Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych zrzeszona w INAHTA ( <i>The German Agency for Health Technology Assessment</i> )
<b>DSM-IV</b>	Klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego ( <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPS</b>	Zespół pozapiramidowy ( <i>Extrapyramidal Syndrome</i> )
<b>GAS/ GAF</b>	Skala oceny funkcjonowania w zakresie życia społecznego, zawodowego i psychicznego (GAS) oraz jej ulepszona wersja (GAF) ( <i>Global Assessment Scale</i> )
<b>HAL</b>	Haloperidol
<b>HAM-A</b>	Skala oceny nasilenia lęku ( <i>Hamiltonian Anxiety Rating Scale</i> )
<b>HAMD-21</b>	Skala oceny nasilenia objawów depresji ( <i>Hamilton Rating Scale for Depression</i> )
<b>HDL</b>	Lipoproteiny wysokiej gęstości ( <i>High density lipoproteins</i> )
<b>INAHTA</b>	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych ( <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
<b>ISST</b>	Skala oceny nasilenia skłonności samobójczych ( <i>International Suicide Prevention Trial (InterSePT) Scale for Suicidal Thinking</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention-To-Treat Analysis</i> )
<b>KCE</b>	Belgijska Agencja HTA zrzeszona w INAHTA ( <i>The Belgian Health Care Knowledge Centre</i> )
<b>LDL</b>	Lipoproteiny niskiej gęstości ( <i>Low density lipoproteins</i> )
<b>Li</b>	Lit
<b>LN</b>	Lek normotymiczny

<b>MADRS</b>	Skala oceny nasilenia objawów depresji ( <i>Montgomery and Asberg Depression Rating Scale</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Medium Difference</i> )
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacji Leków i produktów Ochrony Zdrowia ( <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> )
<b>MINI</b>	Krótki międzynarodowy wywiad neuropsychiatryczny ( <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention To Treat Analysis</i> )
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NHS QIS</b>	Szkocka Agencja HTA zrzeszona w INAHTA ( <i>National Health Service Quality Improvement Scotland</i> )
<b>NICE</b>	Agencja HTA w Anglii i Walii ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego ( <i>Number Needed To Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich ( <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NS</b>	Wynik nieistotny statystycznie
<b>o.d.</b>	Lek podawany raz na dobę ( <i>Omni die</i> )
<b>OB</b>	Okres obserwacji
<b>OI</b>	Okres Interwencji
<b>OLN</b>	Olanzapina
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej
<b>p.o.</b>	Doustne podanie leku ( <i>Per Os</i> )

<b>PANSS</b>	Skala oceny nasilenia objawów schizofrenii ( <i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> )
<b>PK</b>	Punkt końcowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</i> )
<b>QTP</b>	Kwetiapina
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RDQ</b>	Kwestionariusz oceniający gotowość pacjenta do opuszczenia szpitala ( <i>Readiness to Discharge Questionnaire</i> )
<b>s.l.</b>	Podjęzykowe podanie leku ( <i>Sublingual</i> )
<b>SAE(s)</b>	Ciężkie działanie (działania) niepożądane ( <i>Serious Adverse Event(s)</i> )
<b>SAS</b>	Skala oceny stopnia nasilenia objawów pozapiramidowych u pacjentów stosujących neuroleptyki ( <i>Simpson Angus-Scale</i> )
<b>SBU</b>	Szwedzka Agencja HTA zrzeszona w INAHTA ( <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> )
<b>SCID-I</b>	Kliniczny wywiad poważnych chorób psychiatrycznych ( <i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>The Short Form (36) Health Survey</i> )
<b>TG</b>	Trójglicerydy
<b>TR</b>	Powiązane z leczeniem (działanie niepożądane) ( <i>Treatment Related</i> )
<b>TSH</b>	Hormon tyreotropowy ( <i>Thyroid-stimulating hormone</i> )
<b>ULN</b>	Górna granica normy ( <i>Upper Limit of Norm</i> )
<b>VP</b>	Walproinian

**WMD** Średnia ważona różnica  
(*Weighted Mean Difference*)

**YMRS** Skala oceny nasilenia objawów manii  
(*Young Mania Rating Scale*)







■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■



**Tabela 3.**  
**Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE**

Lp. porządkowa	Nazwa publikacji	Czasopismo
1	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]
14	[Redacted]	[Redacted]
15	[Redacted]	[Redacted]
16	[Redacted]	[Redacted]
17	[Redacted]	[Redacted]
18	[Redacted]	[Redacted]
19	[Redacted]	[Redacted]
20	[Redacted]	[Redacted]
21	[Redacted]	[Redacted]
22	[Redacted]	[Redacted]
23	[Redacted]	[Redacted]
24	[Redacted]	[Redacted]
25	[Redacted]	[Redacted]
26	[Redacted]	[Redacted]
27	[Redacted]	[Redacted]
28	[Redacted]	[Redacted]
29	[Redacted]	[Redacted]
30	[Redacted]	[Redacted]
31	[Redacted]	[Redacted]
32	[Redacted]	[Redacted]
33	[Redacted]	[Redacted]
34	[Redacted]	[Redacted]
35	[Redacted]	[Redacted]
36	[Redacted]	[Redacted]
37	[Redacted]	[Redacted]
38	[Redacted]	[Redacted]
39	[Redacted]	[Redacted]
40	[Redacted]	[Redacted]
41	[Redacted]	[Redacted]
42	[Redacted]	[Redacted]
43	[Redacted]	[Redacted]
44	[Redacted]	[Redacted]
45	[Redacted]	[Redacted]
46	[Redacted]	[Redacted]
47	[Redacted]	[Redacted]
48	[Redacted]	[Redacted]
49	[Redacted]	[Redacted]
50	[Redacted]	[Redacted]
51	[Redacted]	[Redacted]
52	[Redacted]	[Redacted]
53	[Redacted]	[Redacted]
54	[Redacted]	[Redacted]
55	[Redacted]	[Redacted]
56	[Redacted]	[Redacted]
57	[Redacted]	[Redacted]
58	[Redacted]	[Redacted]
59	[Redacted]	[Redacted]
60	[Redacted]	[Redacted]



■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

**Tabela 4.**  
**Wyniki przeszukania stron internetowych wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA oraz towarzystw naukowych**

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
<b>Wybrane agencje INAHTA</b>			
<b>AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality</b>	Asenapine	1 (0)	23.01.12
	Olanzapine	41 (0)	
	Quetiapine	37 (0)	
	Aripiprazole	19 (0)	
<b>CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</b>	Asenapine	1 (0)	23.01.12
	Olanzapine	7 (0)	
	Quetiapine	9 (0)	
	Aripiprazole	5 (0)	
<b>CEDIT - Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques</b>	Asenapine	0 (0)	23.01.12
	Olanzapine	0 (0)	
	Quetiapine	0 (0)	
	Aripiprazole	0 (0)	
<b>DAHTA @DIMDI - German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information</b>	Asenapine	0 (0)	23.01.12
	Olanzapine	0 (0)	
	Quetiapine	0 (0)	
	Aripiprazole	0 (0)	
<b>KCE - The Belgian Health Care Knowledge Centre</b>	Asenapine	0 (0)	23.01.12
	Olanzapine	0 (0)	
	Quetiapine	0 (0)	
	Aripiprazole	0 (0)	
<b>NHS QIS - Quality Improvement Scotland</b>	Asenapine	0 (0)	23.01.12
	Olanzapine	2 (0)	
	Quetiapine	1 (0)	
	Aripiprazole	1 (0)	
<b>NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence</b>	Asenapine	1 (0)	23.01.12
	Olanzapine	10 (0)	
	Quetiapine	9 (0)	
	Aripiprazole	9 (0)	
<b>SBU - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</b>	Asenapine	0 (0)	23.01.12
	Olanzapine	1 (0)	
	Quetiapine	0 (0)	
	Aripiprazole	0 (0)	
<b>Strony towarzystw psychiatrycznych</b>			
<b>Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (czasopismo Psychiatria Polska)</b>	Asenapine	0 (0)	24.01.12
	Olanzapine	9 (0)	
	Quetiapine	3 (0)	
	Aripiprazole	0 (0)	
<b>American Psychological Association</b>	Asenapine	0 (0)	24.01.12
	Olanzapine	10 (0)	
	Quetiapine	7 (0)	
	Aripiprazole	0 (0)	
<b>American Psychiatric Association</b>	Asenapine	1 (0)	24.01.12
	Olanzapine	7 (0)	
	Quetiapine	3 (0)	
	Aripiprazole	0 (0)	
<b>Pensylvania Psychiatric Society</b>	Asenapine	0 (0)	24.01.12
	Olanzapine	3 (0)	
	Quetiapine	3 (0)	
	Aripiprazole	0 (0)	



Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
The Royal College of Psychiatrist	Asenapine Olanzapine Quetiapine Aripiprazole	0 (0) 272 (0) 219 (0) 92 (0)	24.01.12
World Psychiatric Association	Asenapine Olanzapine Quetiapine Aripiprazole	0 (0) 1 (0) 0 (0) 0 (0)	24.01.12

**Tabela 5.**  
**Wynik przeszukania stron internetowych producentów leków**

Producent	Lek	Adres strony internetowej	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
Eli Lilly & Co.	Olanzapina (Zyprexa)	<a href="http://www.lillytrials.com/results/Zyprexa.pdf">http://www.lillytrials.com/results/Zyprexa.pdf</a>	52 (1)	28.05.12
AstraZeneca	Kwetiapina (Seroquel)	<a href="http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/therapy-areas/neuroscience/?selectedPage=1&amp;fieldValues[recruitingstatus]=Closed&amp;fieldValues[diseases]=AZN100619&amp;fieldValues[products]=1600059&amp;fieldValues[phase]=&amp;fieldValues[reportavailable]=&amp;fieldValues[all]=">http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/therapy-areas/neuroscience/?selectedPage=1&amp;fieldValues[recruitingstatus]=Closed&amp;fieldValues[diseases]=AZN100619&amp;fieldValues[products]=1600059&amp;fieldValues[phase]=&amp;fieldValues[reportavailable]=&amp;fieldValues[all]=</a>	12 (2)	28.05.12
Bristol-Myers Squibb	Arypiprazol (Abilify)	<a href="http://ctr.bms.com/OneBmsCtd/ClinicalResultAction.do?produc id=14&amp;fullName=Otsuka%20Pharmaceutical%20Co.,%20Ltd.&amp;sortBy=default">http://ctr.bms.com/OneBmsCtd/ClinicalResultAction.do?produc id=14&amp;fullName=Otsuka%20Pharmaceutical%20Co.,%20Ltd.&amp;sortBy=default</a>	63 (0)	28.05.12

## 2. FORMULARZ OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ W SKALI JADAD

Tabela 6.  
Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
	Suma		

### 3. FORMULARZ EKSTRAKЦИИ DANYCH Z BADANIA

**Tabela 7.**  
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Kontrola		p
				n	N	n	N	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

**Tabela 8.**  
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Porównanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	Kontrola	pa

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

## 4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ UWZGLĘDNIONYCH W PODSTAWOWEJ ANALIZIE KLINICZNEJ

### 4.1. Asenapina

Szegedi 2012 [1]				
Badanie randomizowane oraz jego kontynuacja oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii złożonej z leków normotymicznych (Li, VP) i asenapiny w porównaniu z terapią lekami normotymicznymi (Li, VP) i placebo w leczeniu epizodów manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej.				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
<p>Faza randomizowana: ChAD typu I; wiek <math>\geq 18</math> lat; wynik <math>\geq 20</math> w skali YMRS; stan manii lub mieszany który rozpoczął się <math>\leq 3</math> mies. przed badaniem przesiewowym; terapia litem lub walproinianami <math>\geq 2</math> tyg; udokumentowane wystąpienie co najmniej jednego epizodu umiarkowanego do ciężkiego zaburzenia nastroju w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania; zaprzestanie terapii lekami przeciwpsychotycznymi w formie „depot” (na <math>\geq 1</math> cykli przed rozpoczęciem badania).</p> <p>Faza kontynuacji: ukończenie badania randomizowanego; brak zakłóceń protokołu tego badania; powstrzymanie się od doraźnego stosowania leków (<i>rescue medication</i>) z wyjątkiem leków antycholinergicznymi, <math>\beta</math>-blokerów, benzodiazepin, leków antydepresyjnych dopuszczonych w protokole badania.</p>		<p>Fazy randomizacji i kontynuacji: choroby lub wyniki badań lekarskich o ważnym znaczeniu klinicznym; nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych; choroba inna niż ChAD; zażywanie kokainy lub amfetaminy; zakażenie HIV; drgawki lub stosowanie leków przeciwdrgawkowych w celu zapobiegania napadom drgawek; ryzyko stanowienia zagrożenia dla innych lub siebie; uzależnienie lub nadużywanie substancji uzależniających; <math>\geq 9</math> epizodów zaburzenia nastroju w ciągu ostatnich 12 mies. spełniających kryteria głębokiej depresji, manii, epizodu mieszanego lub hipomanii; hospitalizacja <math>\geq 3</math> tyg. z powodu obecnie trwającego epizodu manii lub epizodu mieszanego; brak możliwości zaprzestania stosowania leków wykluczonych w protokole badania; późna dyskineza w wywiadzie; nadwrażliwość na leki przeciwpsychotyczne; złośliwy zespół neuroleptyczny powstały na skutek stosowania leków przeciwpsychotycznych; stosowanie klozapiny 12 tyg. lub inhibitorów monoaminooksydazy 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; ryzyko niestosowania się do protokołu i zaleceń lekarza (<i>medically noncompliant</i>) lub brak możliwości zmniejszenia wielkości dawki lorazepamu (lub jego odpowiednika) do poziomu określonego w protokole badania; alergia lub nadwrażliwość na asenapinę; otrzymanie asenapiny lub udział w innym badaniu oceniającym asenapinę w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania; w kobiety w ciąży lub będące w wieku rozrodczym i niestosujące akceptowanych metod antykoncepcji</p>		
Charakterystyka populacji				
	LN + ASN		LN + PLC	
	RCT	Faza kontynuacji	RCT	Faza kontynuacji
<b>Liczba pacjentów</b>	158	41	166	36
<b>Mężczyźni (%)</b>	57,0	61,0	58,4	50,0
<b>Wiek w latach</b>				
<b>18–64 (%)</b>	99,4	100,0	98,8	97,2
<b><math>\geq 65</math> (%)</b>	0,6	0,0	1,2	2,8
<b>średnia (SD)</b>	39,6 (11,7)	39,0 (11,8)	39,0 (12,0)	38,7 (13,4)
<b>Rasa (%)</b>				
<b>biała</b>	58,9	58,5	54,8	44,4
<b>czarna</b>	13,9	7,3	18,7	16,7
<b>azjatycka</b>	19,6	24,4	22,9	38,9
<b>inna</b>	7,6	9,8	3,6	0,0
<b>Masa ciała</b>	bd			
<b>BMI; średnia (SD) [kg/m<sup>2</sup>]</b>	27,8 (5,5)	27,3 (5,5)	27,3 (5,8)	26,4 (5,0)

Szegedi 2012 [1]					
<b>Typ epizodów (%)</b>					
mania	60,1	63,4	62,0	72,2	
mieszane	39,9	36,6	38,0	27,8	
<b>Rapid-cycling (%)</b>		bd			
YMRS; średnia (SD)	28,0 (5,7)	27,6 (6,3)	28,2 (5,8)	28,0 (6,1)	
LN [%]	Li	41,8	53,7	47,0	52,8
	VP	57,6	46,3	52,4	47,2
	Li + VP	0,6	0,0	0,6	0,0
<b>Terapia</b>					
<b>Dawkowanie</b>					
asenapina	5 lub 10 mg dwa razy na dobę + stabilizator nastroju				
leki normotymiczne	Lit lub walproinian, zakaz stosowania obu leków naraz lub zmiany leku w trakcie trwania badania, bd nt dawek				
Okres wymywania przed randomizacją	Brak				
Okres leczenia	12 tyg. (badanie randomizowane) + 40 tyg. (faza kontynuacji)				
Okres obserwacji	Brak dodatkowego okresu obserwacji				
Przerwanie leczenia (%) <sup>a</sup>	LN + ASN		LN + PLC		
	RCT	Faza kontynuacji	RCT	Faza kontynuacji	
ogółem	61,6	53,7	67	58,3	
działania niepożądane	15,7	24,4	11,4	8,3	
brak skuteczności	8,2	7,3	16,2	2,8	
wycofanie zgody	21,4	4,9	21,6	19,4	
utrata z obserwacji	10,7	12,2	12,6	25,0	
inne przyczyny	5,7	4,9	5,4	2,8	
<b>Metodyka</b>					
Randomizacja	TAK, brak opisu metody randomizacji				
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne				
Podwójne zaślepienie	TAK, brak opisu metody zaślepienia				
Zaślepienie osób oceniających wyniki	Niejasne				
Metoda analizy wyników	mITT <sup>b</sup>				
Zaprojektowane w celu wykazania	Przewagi (superiority)				
Przyczyny utraty z badania	Opisane prawidłowo				
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA				
Ocena w skali Jadad	3/5				
Sponsor badania	Merck, Pfizer Inc.				
Parametry oceniane w badaniu	Skuteczność za pomocą skal: YMRS, CGI-BP, MADRS, HAM-A, ISST, CNS Vital Signs, RDQ, Q-LES-Q, SF-36 oraz profil bezpieczeństwa.				

a) Wartości procentowe policzone na podstawie danych podanych w publikacji.; b) Do analizy skuteczności włączano pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli przynajmniej jeden pomiar wyniku w skali YMRS (wyluczając pomiar podstawowy przeprowadzony na początku trwania badania), do analizy bezpieczeństwa włączano pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

## 4.2. Olanzapina

Namjoshi 2004 [2]			
Badanie randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii złożonej z leków normotymicznych (Li, VP) i olanzapiny w porównaniu z terapią lekami normotymicznymi (Li, VP) i placebo w leczeniu epizodów manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej.			
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
ChAD typu I; epizod manii lub mieszany	bd		
Charakterystyka populacji			
	LN + OLN	LN + PLC	
Liczba pacjentów <sup>a</sup>	161	78	
Mężczyźni (%)	44,7	59,0	
Wiek w latach; średnia	40,7		
Rasa (%)			
kaukaska	86		
inna	14		
Masa ciała [kg]	bd		
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	bd		
Typ epizodów (%)			
mania	bd		
mieszane	bd		
Rapid-cycling (%)	bd		
YMRS	22,3	22,4	
LN [%]	Li	34,8	39,8
	VP	65,2	60,2
Terapia			
Dawkowanie			
olanzapina	5-20 mg/dzień		
leki normotymiczne	Lit, walproinian, bd nt dawek		
Okres wymywania przed randomizacją	bd		
Okres leczenia	6 tyg.		
Okres obserwacji	Brak dodatkowego okresu obserwacji		
Przerwanie leczenia (%)	LN + OLN	LN + PLC	
ogółem	28,1	30,4	
Metodyka			
Randomizacja	TAK, brak opisu metody randomizacji		
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne		
Podwójne zaślepienie	TAK, brak opisu metody zaślepienia		
Zaślepienie osób oceniających wyniki	Niejasne		

<b>Namjoshi 2004 [2]</b>	
<b>Metoda analizy wyników</b>	PP <sup>b</sup>
<b>Zaprojektowane w celu wykazania</b>	Przewagi (superiority)
<b>Przyczyny utraty z badania</b>	Brak opisu
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3/5
<b>Sponsor badania</b>	Eli Lilly & Company
<b>Parametry oceniane w badaniu</b>	Skuteczność za pomocą skal: YMRS, HAM-D, Lehman's Brief QLI oraz profil bezpieczeństwa

a) Charakterystyka populacji została przedstawiona dla populacji, która ukończyła całe badanie, w badaniu zrandomizowano do ramienia OLN n = 224 pacjentów, natomiast do ramienia PLC n = 112 pacjentów.

b) Do analizy włączono pacjentów, którzy otrzymali dany lek oraz ukończyły całe, 6-tyg. badanie.

## Tohen 2002 [3]

Badanie randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii złożonej z leków normotymicznych (Li, VP) i olanzapiny w porównaniu z terapią lekami normotymicznymi (Li, VP) i placebo w leczeniu epizodów manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej u pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią na monoterapię lekami normotymicznymi (Li, VP).

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
ChAD <sup>a</sup> ; epizod manii lub mieszany (z lub bez objawów psychotycznych) wg kryteriów DSM-IV, potwierdzone przy użyciu SCID-I; wyn k $\geq$ 16 pkt. w skali YMRS podczas 1. i 2. wizyty w ośrodku badawczym; udokumentowane $\geq$ 2 epizody zmiany nastroju (depresji, manii lub epizodu mieszanego); udokumentowana monoterapia litem lub walproinianami (poziom terapeutyczny we krwi: lit 0,6-1,2 mmol/l, walproinian 50-125 $\mu$ g/mL) w ciągu 2 tygodni poprzedzających włączenie do badania; niezadowalająca odpowiedź na monoterapię (YMRS $\geq$ 16 pkt.)		bd	
Charakterystyka populacji			
		LN + OLN	LN + PLC
Liczba pacjentów		229	115
Mężczyźni (%)		44,1	55,6
Wiek w latach; średnia (SD)		40,7 (11,2)	40,4 (10,8)
Rasa (%)			
biała		85,6	84,4
inna		14,4	15,6
Masa ciała [kg]			bd
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]			bd
Typ epizodów (%)			
mania		45,4	53,0
mieszane		54,6	47,0
Rapid-cycling (%)			bd
YMRS; średnia (SD)		22,3 (5,4)	22,7 (5,2)
LN [%]	Li	33,2	36,0
	VP	66,8	64,0
Terapia			
Dawkowanie			
olanzapina		Dawka początkowa 10 mg/dzień, następnie dostosowanie dawki: 5, 10, 15 lub 20 mg/dzień	
leki normotymiczne		Lit lub walproinian, bd nt dawek	
Okres wymywania przed randomizacją		2-7 dni	
Okres leczenia		6 tyg.	
Okres obserwacji		Brak dodatkowego okresu obserwacji	
Przerwanie leczenia (%)		LN + OLN	LN + PLC
ogółem		30,1	28,7
działania niepożądane		10,9	1,7
brak skuteczności		3,1	12,2



<b>Tohen 2002 [3]</b>		
<b>satysfakcjonująca odpowiedź na leczenie</b>	0,4	0,0
<b>utrata z obserwacji</b>	2,2	2,6
<b>decyzja pacjenta</b>	5,7	1,7
<b>decyzja lekarza</b>	2,2	5,2
<b>decyzja sponsora</b>	0,4	0,9
<b>niespełnienie kryteriów włączenia lub nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych</b>	5,2	4,3
<b>Metodyka</b>		
<b>Randomizacja</b>	TAK, brak opisu metody randomizacji	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne	
<b>Podwójne zaślepienie</b>	TAK, z maskowaniem	
<b>Zaślepienie osób oceniających wyniki</b>	Niejasne	
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT <sup>b</sup>	
<b>Zaprojektowane w celu wykazania</b>	Przewagi (superiority)	
<b>Przyczyny utraty z badania</b>	Opisane prawidłowo	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	4/5	
<b>Sponsor badania</b>	Eli Lilly & Company	
<b>Parametry oceniane w badaniu</b>	Skuteczność za pomocą skal: YMRS, CGI-BP, HAMD-21, PANSS oraz profil bezpieczeństwa	

a) Autorzy publikacji nie podali typu ChAD, jednak ze względu na występowanie manii (a nie hipomanii) można wnioskować, że badanie dotyczy ChAD typu I.

b) Do analizy włączano pacjentów, którzy mieli przynajmniej 1 pomiar wyniku (wyłączając pomiar początkowy).

**Tohen 2008b [4, 5]**

Badanie randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii złożonej z karbamazepiny i olanzapiny w porównaniu z terapią karbamazepiną i placebo w leczeniu epizodów manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
ChAD <sup>a</sup> ; epizody manii lub mieszane (z lub bez objawów psychotycznych) wg kryteriów DSM-IV, ocenione w badaniu klinicznym i potwierdzone przy użyciu SCID-I; wiek 18-16 lat; wynik $\geq 20$ w skali YMRS podczas badania przesiewowego oraz w momencie randomizacji		Alergia lub działania niepożądane występujące po zastosowaniu badanych leków; oporność na leczenie; brak odpowiedzi na leczenie OLN lub CRB; ostre, ciężkie lub niestabilne stany chorobowe.	
Charakterystyka populacji			
		LN + OLN	LN + PLC
<b>Liczba pacjentów</b>		58	60
<b>Mężczyźni (%)</b>		37,9	46,7
<b>Wiek w latach; średnia (SD)</b>		40,1 (10,7)	41,3 (11,4)
<b>Rasa (%)</b>			
<b>biała</b>		100,0	98,3
<b>azjatycka</b>		0,0	1,7
<b>Masa ciała [kg]</b>			bd
<b>BMI; średnia (SD) [kg/m<sup>2</sup>]</b>			bd
<b>Typ epizodów (%)</b>			
<b>mania</b>		79,3	85,0
<b>mieszane</b>		20,7	15,0
<b>Rapid-cycling (%)</b>			bd
<b>YMRS; średnia (SD)</b>		27,9 (6,5)	26,6 (5,6) <sup>b</sup>
<b>LN [%]</b>	<b>CRB</b>	100,0	100,0
Terapia			
<b>Dawkowanie</b>			
<b>olanzapina</b>		Dawka początkowa 10 mg/dzień, następnie zwiększana tak, by w 1 tygodniu podawać 15 mg/dzień, w 2 tygodniu 20 mg/dzień, w 3 tygodniu 30 mg/dzień, następnie utrzymywano stałą dawkę 30 mg/dzień.	
<b>lek normotymiczny</b>		Karbamazepina, początkowo 400 mg/dzień, następnie dawkę zwiększano o 200 mg co 3 dni tak, by w 2 tygodniu osiągnąć maksymalną dawkę 1200 mg/dzień (zakres 400-1200 mg/dzień)	
<b>Okres wymywania przed randomizacją</b>		1 tydzień	
<b>Okres leczenia</b>		6 tyg. <sup>c</sup>	
<b>Okres obserwacji</b>		Brak dodatkowego okresu obserwacji	
<b>Przerwanie leczenia (%)</b>		<b>LN + OLN</b>	<b>LN + PLC</b>
<b>ogółem</b>		25,9	30,0
<b>działania niepożądane</b>		8,6	8,3
<b>brak skuteczności</b>		3,4	3,3
<b>decyzja pacjenta</b>		5,2	11,7
<b>decyzja lekarza</b>		3,4	0,0

<b>Tohen 2008b [4, 5]</b>		
<b>decyzja sponsora</b>	1,7	0,0
<b>niestosowanie się do protokołu badania</b>	3,4	3,3
<b>niespełnienie kryteriów włączenia lub nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych</b>	0,0	3,3
<b>Metodyka</b>		
<b>Randomizacja</b>	TAK, lista wygenerowana komputerowo	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne	
<b>Podwójne zaślepienie</b>	TAK, brak opisu metody zaślepienia	
<b>Zaślepienie osób oceniających wyniki</b>	Niejasne	
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT/ITT <sup>d</sup>	
<b>Zaprojektowane w celu wykazania</b>	Przewagi (superiority)	
<b>Przyczyny utraty z badania</b>	Opisane prawidłowo	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	4/5	
<b>Sponsor badania</b>	Eli Lilly & Company	
<b>Parametry oceniane w badaniu</b>	Skuteczność za pomocą skal: YMRS, CGI-BP, MADRS oraz profil bezpieczeństwa	

- a) Autorzy publikacji nie podali typu ChAD, jednak ze względu na występowanie manii (a nie hipomanii) można wnioskować, że badanie dotyczy ChAD typu I.  
 b) Dla n = 59.  
 c) Dodatkowo 20 tyg. otwartej fazy kontynuacji.  
 d) Do analizy skuteczności włączano pacjentów, którzy mieli przynajmniej 1 pomiar wyniku (wyłączając pomiar początkowy), natomiast do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

### 4.3. Aripiprazol

Vieta 2008 [6]		
Badanie randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii złożonej z leków normotymicznych (Li, VP) i aripiprazolu w porównaniu z lekami normotymicznymi (Li, VP) i placebo w leczeniu epizodów manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej u pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią na monoterapię lekami normotymicznymi (Li, VP).		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
ChAD typu I wg kryteriów DSM-IV; wiek $\geq 18$ lat; diagnoza potwierdzona przy pomocy MINI; stan manii lub mieszany; udokumentowane wystąpienie $\geq 1$ epizodu manii lub mieszanego wymagającego hospitalizacji i/lub stosowania leków normotymicznych lub przeciwpsychotycznych; wyn k w skali YMRS $\geq 16$ pkt. w trakcie monoterapii litem lub walproinianami na końcu fazy I; tylko częściowa odpowiedź na leczenie wymienionymi LN po 2 tyg. fazy II (YMRS $\geq 16$ pkt. podczas fazy I oraz na końcu fazy II, spadek liczby punktów pomiędzy fazami $\leq 25\%$ )	Hospitalizacja $\geq 3$ tyg. z powodu obecnie trwającego epizodu manii lub mieszanego; brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie objawów manii; ChAD typu II; ChAD z szybką zmianą faz ( <i>rapid-cycling</i> ); uzależnienie lub nadużywanie substancji uzależniających; znaczne ryzyko podjęcia próby samobójczej; terapia lekiem przeciwpsychotycznym o przedłużonym uwalnianiu; nadwrażliwość na którykolwiek z leków stosowanych w badaniu	
Charakterystyka populacji		
	LN + ARP	LN + PLC
Liczba pacjentów	253	131
Mężczyźni (%)	48,2	42,0
Wiek w latach; średnia (SD)	42,2 (11,6)	41,7 (12,1)
Rasa (%)		
biała	91,7	90,1
czarna	7,5	8,4
inna	0,8	1,5
Masa ciała; średnia (SD) [kg]	82,1 (17,5)	78,3 (19,4)
BMI; średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	28,4 (6,0)	27,2 (5,8)
Typ epizodów (%)		
mania	75,1	74,0
mieszane	24,9	26,0
<i>Rapid-cycling</i> (%)	0,0	0,0
YMRS; średnia (SD)	23,2 (5,7)	23,0 (4,9)
LN [%]		
Li	41,9	38,9
VP	58,1	61,1
Terapia		
Dawkowanie	15 mg/dzień z możliwością zwiększenia dawki do 30 mg/dzień (po 1. tyg.)	
leki normotymiczne	Lit lub walproiniany, bd nt dawek	
Okres wymywania przed randomizacją	3-28 dni (możliwość przedłużenia do 42 dni)	
Okres leczenia	6 tyg.	
Okres obserwacji	Brak dodatkowego okresu obserwacji	

<b>Vieta 2008 [6]</b>		
<b>Przerwanie leczenia (%)</b>	<b>LN + ARP</b>	<b>LN + PLC</b>
<b>ogółem</b>	21,3	15,3
<b>działania niepożądane</b>	9,1	5,3
<b>brak skuteczności</b>	4,7	4,6
<b>wycofanie zgody</b>	3,6	3,8
<b>utrata z obserwacji</b>	1,6	0,8
<b>inne przyczyny</b>	2,4	0,8
<b>Metodyka</b>		
<b>Randomizacja</b>	TAK, brak opisu metody randomizacji	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne	
<b>Podwójne zaślepienie</b>	TAK, brak opisu metody zaślepienia	
<b>Zaślepienie osób oceniających wyniki</b>	Niejasne	
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT	
<b>Zaprojektowane w celu wykazania</b>	Przewagi (superiority)	
<b>Przyczyny utraty z badania</b>	Opisane prawidłowo	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3/5	
<b>Sponsor badania</b>	Bristol-Myers Squibb, Otsuka Pharmaceutical Co.	
<b>Parametry oceniane w badaniu</b>	Skuteczność za pomocą skal: YMRS, CGI-BP, PANSS, MADRS oraz profil bezpieczeństwa	

a) Autorzy badania nie określili metody analizy wyników, jednak z przedstawionej analizy danych wynika, że do analizy skuteczności włączono pacjentów, którzy mieli przynajmniej 1 pomiar wyniku (wyłączając pomiar początkowy), natomiast do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów.

## 4.4. Kwetiapina

### Sachs 2004 [7, 8]

Badanie randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii złożonej z leków normotymicznych (Li, VP) i kwetiapiny w porównaniu z lekami normotymicznymi (Li, VP) i placebo w leczeniu epizodów manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
Hospitalizacja z powodu ChAD typu I wg kryteriów DSM-IV; wiek $\geq 18$ lat; stan manii; terapia litem lub walproinianami trwająca $\geq 7$ dni w ciągu 28 dni poprzedzających randomizację; udokumentowane wystąpienie $\geq 1$ epizodu manii lub mieszanego (wyłączając aktualny epizod trwający w momencie rekrutacji do badania); wynik w skali YMRS $\geq 20$ pkt., w tym wynik $\geq 4$ pkt. w 2 z 4 głównych elementów skali (drażliwość, mowa, treść myśli, zaburzenia agresywne/destrukcyjne); wyn k $\geq 4$ pkt. w skali CGI-BP-S		Kobiety w ciąży lub karmiące; kobiety w wieku rozrodczym niestosujące odpowiednich metod antykoncepcji; mania wywołana stanem chorobowym; ChAD z szybką zmianą faz ( <i>rapid-cycling</i> ); hospitalizacja $\geq 3$ tyg. z powodu obecnie trwającego epizodu manii; nietolerancja lub brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie QTP lub kłozapiną; stosowanie benzodiazepin (w dawce $< 4$ mg/dzień lorazepamu lub ekwiwalentu) w miesiącu poprzedzającym rekrutację; stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych (jeżeli nie było ustabilizowane $\geq 1$ mies.); stosowanie leków przeciwdepresyjnych w trakcie trwania rekrutacji (tydzień przed rozpoczęciem badania) lub na 5 x okres półtrwania danego leku przeciwdepresyjnego przed randomizacją; stosowanie na 2 tyg. przed badaniem: haloperydolu <i>depot</i> , flufenazyny <i>depot</i> , wybranych induktorów i inhibitorów cytochromu P450 3A4, tiorydazyny lub innego badanego leku; istotna kliniczna choroba w wywiadzie	
Charakterystyka populacji			
		LN + QTP	LN + PLC
Liczba pacjentów <sup>a</sup>		81	89
Mężczyźni (%)		60,5	52,8
Wiek w latach; średnia		39,6	41,3
Rasa (%)		bd	
Masa ciała [kg]		87,4	87,0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]		29,6	29,6
Typ epizodów (%)			
umiarkowana mania		37,0	32,6
ciężka mania bez objawów psychiatrycznych		21,0	24,7
ciężka mania z objawami psychiatrycznymi <sup>b</sup>		41,9	42,6
mieszane		0,0	0,0
<i>Rapid-cycling</i> (%)		0,0	0,0
YMRS; średnia		31,5	31,1
LN [%]	Li	38,9	42,0
	VP	61,1	58,0
Terapia			
Dawkowanie			
kwetiapina		Kwetiapina stosowana 2 x dzień, łączna dawka: 100 mg/dzień w dniu 1., wzrost codziennie o 100 mg do dnia 4., następnie dawka dostosowywana indywidualnie (200-600 mg/dzień w dniu 5., 200-800 mg/dzień w dniach 6-21)	
leki normotymiczne		Lit lub walproinian, bd nt dawek	
Okres wymywania przed randomizacją		Brak	

<b>Sachs 2004 [7, 8]</b>		
<b>Okres leczenia</b>	3 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	Brak dodatkowego okresu obserwacji	
<b>Przerwanie leczenia (%)</b>	<b>LN + QTP<sup>c</sup></b>	<b>LN + PLC</b>
<b>ogółem</b>	37,8	51,0
<b>progresja choroby</b>	0,0	4,0
<b>działania niepożądane</b>	5,6	6,0
<b>brak skuteczności</b>	7,8	14,0
<b>wycofanie zgody</b>	15,6	17,0
<b>utrata z obserwacji</b>	2,2	2,0
<b>niestosowanie się do protokołu badania</b>	4,4	5,0
<b>inne przyczyny</b>	2,2	3,0
<b>Metodyka</b>		
<b>Randomizacja</b>	TAK, brak opisu metody randomizacji	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne	
<b>Podwójne zaślepienie</b>	TAK, z maskowaniem	
<b>Zaślepienie osób oceniających wyniki</b>	Niejasne	
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT <sup>d</sup>	
<b>Zaprojektowane w celu wykazania</b>	Przewagi (superiority)	
<b>Przyczyny utraty z badania</b>	Opisane prawidłowo	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	4/5	
<b>Sponsor badania</b>	AstraZeneca	
<b>Parametry oceniane w badaniu</b>	Skuteczność za pomocą skal: YMRS, CGI-BP, MADRS, PANSS, GAS oraz profil bezpieczeństwa	

a) Charakterystyka populacji została przedstawiona dla populacji mITT, natomiast w badaniu zrandomizowano do ramienia QTP n = 91 pacjentów, natomiast do ramienia PLC n = 100 pacjentów.

b) W tym 3 pacjentów z epizodem mieszanym.

c) Jeden pacjent ukończył badanie przed otrzymaniem leku, nie jest uwzględniony w analizie.

d) Do analizy skuteczności włączano pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli przynajmniej jeden pomiar skuteczności (wyłączając pomiar podstawowy przeprowadzony na początku trwania badania), natomiast do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

**Yatham 2007 [9, 10]**

Badanie randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii złożonej z leków normotymicznych (Li, VP) i kwetiapiny w porównaniu z lekami normotymicznymi (Li, VP) i placebo w leczeniu epizodów manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Hospitalizacja z powodu ChAD typu I wg kryteriów DSM-IV; wiek $\geq 18$ lat; stan manii; terapia litem lub walproinianami trwająca $\geq 7$ dni w ciągu 28 dni poprzedzających randomizację; udokumentowane wystąpienie $\geq 1$ epizodu manii lub mieszanego (wyłączając aktualny epizod trwający w momencie rekrutacji do badania) skutkującego hospitalizacją; wynik w skali YMRS $\geq 20$ pkt. w badaniu przesiewowym i podczas randomizacji, w tym wynik $\geq 4$ pkt. w 2 z 4 głównych elementów skali (drażliwość, mowa, treść myśli, zaburzenia agresywne/destrukcyjne); wynik $\geq 4$ pkt. w skali CGI-BP-S w badaniu przesiewowym i podczas randomizacji	Kobiety w ciąży lub karmiące; kobiety w wieku rozrodczym niestosujące odpowiednich metod antykoncepcji; mania wywołana stanem chorobowym; ChAD z szybką zmianą faz ( <i>rapid-cycling</i> ); hospitalizacja $\geq 3$ tyg. z powodu obecnie trwającego epizodu manii; nietolerancja lub brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie QTP lub kłozapiną; stosowanie benzodiazepin (w dawce $< 4$ mg/dzień lorazepamu lub ekwiwalentu) w miesiącu poprzedzającym rekrutację; stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych (jeżeli nie było ustabilizowane $\geq 1$ mies.); stosowanie leków przeciwdepresyjnych w trakcie trwania rekrutacji (tydzień przed rozpoczęciem badania) lub na 5 x okres półtrwania danego leku przeciwdepresyjnego przed randomizacją; stosowanie na 2 tyg. przed badaniem: haloperydolu <i>depot</i> , flufenazyiny <i>depot</i> , wybranych induktorów i inhibitorów cytochromu P450 3A4, tiorydazyiny lub innego badanego leku; istotna kliniczna choroba w wywiadzie	
Charakterystyka populacji		
	LN + QTP	LN + PLC
<b>Liczba pacjentów<sup>a</sup></b>	104	96
<b>Mężczyźni (%)</b>	49,0	51,0
<b>Wiek w latach; średnia</b>	38,9	40,1
<b>Rasa (%)</b>	bd	
<b>Masa ciała; średnia [kg]</b>	72,4	75,5
<b>BMI; średnia [kg/mm<sup>2</sup>]</b>	25,5	26,6
<b>Typ epizodów (%)</b>		
umiarkowana mania	24,0	30,2
ciężka mania bez objawów psychotycznych	26,9	28,1
ciężka mania z objawami psychotycznymi	49,0	41,7
mieszane	0,0	0,0
<b>Rapid-cycling (%)</b>	0,0	0,0
<b>YMRS; średnia</b>	32,3	32,6
<b>LN [%]</b>	<b>Li</b>	82,7
	<b>VP</b>	17,3
<b>Terapia</b>		
<b>Dawkowanie</b>		
<b>kwetiapina</b>	Kwetiapina stosowana 2 x dzień, łączna dawka: 100 mg/dzień w dniu 1., wzrost codziennie o 100 mg do dnia 4., następnie dawka dostosowywana indywidualnie (do 600 mg/dzień w dniu 5., do 800 mg/dzień w kolejnych dniach)	
<b>leki normotymiczne</b>	Lit lub walproinian, bd nt dawek	
<b>Okres wymywania przed randomizacją</b>	Brak	
<b>Okres leczenia</b>	6 tyg.	



<b>Yatham 2007 [9, 10]</b>		
<b>Okres obserwacji</b>	<b>Brak dodatkowego okresu obserwacji</b>	
<b>Przerwanie leczenia (%)</b>	<b>LN + QTP</b>	<b>LN + PLC<sup>b</sup></b>
<b>ogółem</b>	33,0	39,8
<b>progresja choroby</b>	17,0	16,5
<b>utrata z obserwacji</b>	2,8	3,9
<b>działania niepożądane</b>	1,9	5,8
<b>niestosowanie się do protokołu badania</b>	1,9	1,0
<b>wycofanie zgody</b>	6,6	9,7
<b>brak skuteczności</b>	2,8	1,9
<b>inne przyczyny</b>	0,0	1,0
<b>Metodyka</b>		
<b>Randomizacja</b>	TAK, brak opisu metody randomizacji	
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne	
<b>Podwójne zaślepienie</b>	TAK, z maskowaniem	
<b>Zaślepienie osób oceniających wyniki</b>	Niejasne	
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT <sup>b</sup>	
<b>Zaprojektowane w celu wykazania</b>	Przewagi (superiority)	
<b>Przyczyny utraty z badania</b>	Opisane prawidłowo	
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIA	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	4/5	
<b>Sponsor badania</b>	AstraZeneca	
<b>Parametry oceniane w badaniu</b>	Skuteczność za pomocą skal: YMRS, CGI-BP, CGI, MADRS oraz profil bezpieczeństwa	

a) Charakterystyka populacji została przedstawiona dla populacji mITT, natomiast w badaniu zrandomizowano do ramienia OLN n = 106 pacjentów, natomiast do ramienia PLC n = 105 pacjentów.

b) 2-ch pacjentów nie otrzymało ani jednej dawki leku.

c) Do analizy skuteczności włączano pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku oraz mieli przynajmniej jeden pomiar wyniku (wyłączając pomiar podstawowy przeprowadzony na początku trwania badania), natomiast do analizy bezpieczeństwa włączano pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

## 5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ UWZGLĘDNIONYCH W POSZERZONEJ ANALIZIE BEZPIECZEŃSTWA

McIntyre 2009a [11–13]			
Badanie z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo asenapiny w porównaniu z placebo w leczeniu ostrych epizodów manii i epizodów mieszanych w chorobie afektywnej dwubiegunowej.			
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
Choroba afektywna dwubiegunowa typu I z epizodami manii lub mieszany wg kryteriów DSM-IV; wiek $\geq 18$ lat; wynik $\geq 20$ w skali YMRS; stan manii lub mieszany który rozpoczął się $\leq 3$ mies. przed badaniem skринingowym; udokumentowane wystąpienie więcej niż jednego epizodu umiarkowanego do ciężkiego zaburzenia nastrojów z cechami psychiatrycznymi lub bez nich	Kobiety w ciąży lub niestosujące odpowiednich metod antykoncepcji; inne zaburzenie psychiczne; ChAD z szybką zmianą faz w okresie 1 roku przed badaniem; uzależnienie lub nadużywanie substancji uzależniających wg kryteriów DSM-IV; wykrycie środków psychoaktywnych podczas badania screeningowego; drgawki; zakażenie HIV; niestabilny ogólny stan pacjenta; nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które wg lekarza uniemożliwiają udział w badaniu; uczestnictwo w innym badaniu klinicznym asenapiny; otrzymanie badanego leku 30 dni przed rozpoczęciem badania; leczenie klozapiną przez ostatnie 12 tyg.; nadwrażliwość na olanzapinę lub asenapinę; złośliwy zespół neuroleptyczny		
Charakterystyka populacji			
	ASN	PLC	OLN <sup>a</sup>
<b>Liczba pacjentów</b>	194	104	190
<b>Mężczyźni (%)</b>	58,8	50,0	60,0
<b>Wiek w latach</b>			
18–64 (%)	99,5	99,0	97,9
$\geq 65$ (%)	0,5	1,0	2,1
<b>średnia (SD)</b>	38,7 (11,9)	39,4 (12,0)	40,1 (11,3)
<b>Rasa (%)</b>			
biała	62,9	56,7	60,0
czarna	16,0	18,3	16,3
azjatycka	18,0	18,3	17,9
inna	3,1	6,7	5,8
<b>Masa ciała<sup>b</sup> [kg]</b>	77,7 (19,1)	78,1 (19,1)	79,7 (19,9)
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>		bd	
<b>Typ epizodów (%)</b>			
mania	71,6	66,3	68,4
mieszane	28,4	33,7	31,6
<b>Rapid-cycling (%)</b>	0	0	0
<b>YMRS<sup>c</sup>; średnia (SD)</b>	28,3 (5,5)	29,0 (6,1)	28,6 (5,9)
Terapia			
<b>Dawkowanie</b>			
asenapina	10 mg dwa razy na dobę w 1 dniu, następnie 5 lub 10 mg dwa razy na dobę		
olanzapina	15 mg raz na dobę w 1 dniu, następnie 5–20 mg raz na dobę		

<b>McIntyre 2009a [11–13]</b>			
<b>Okres wymywania przed randomizacją</b>	max. 7 dni		
<b>Okres leczenia</b>	3 tyg.		
<b>Okres obserwacji</b>	Brak dodatkowego okresu obserwacji		
<b>Przerwanie leczenia (%)</b>	<b>ASN</b>	<b>PLC</b>	<b>OLN</b>
<b>ogółem</b>	37,1	38,5	20,4
<b>działania niepożądane</b>	10,3	6,7	4,2
<b>mania</b>	3,1	2,9	1,1
<b>niepokój</b>	1,0	0	1,1
<b>brak skuteczności</b>	8,2	16,3	5,8
<b>wycofanie zgody</b>	14,4	12,5	8,4
<b>utrata z obserwacji</b>	2,6	1,9	1,0
<b>inne przyczyny</b>	1,5	1,0	1,0
<b>Metodyka</b>			
<b>Randomizacja</b>	TAK, brak opisu metody randomizacji		
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne		
<b>Podwójne zaślepienie</b>	TAK, z maskowaniem		
<b>Zaślepienie osób oceniających wyniki</b>	Niejasne		
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT <sup>d</sup>		
<b>Zaprojektowane w celu wykazania</b>	Przewagi (superiority) względem PLC		
<b>Przyczyny utraty z badania</b>	Opisane prawidłowo		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe		
<b>Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM</b>	IIA		
<b>Ocena w skali Jadad</b>	4/5		
<b>Sponsor badania</b>	Schering-Plough i Pfizer Inc.		
<b>Parametry oceniane w badaniu</b>	Skuteczność terapii za pomocą skal: YMRS, CGI-BP, MADRS oraz profil bezpieczeństwa		

a) Olanzapina nie była porównywana bezpośrednio z asenapiną, tylko z placebo jako pozytywna kontrola.

b) Wynik dla ASN n=194, PLC n=105, OLN n=189.

c) Wynik dla populacji mITT (ASN n=189, PLC n=103, OLN n=188).

d) Analiza skuteczności obejmowała pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz u których dokonano przynajmniej jednej oceny YMRS, analiza bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.

### McIntyre 2010a [14]

Badanie z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo asenapiny w porównaniu z placebo w leczeniu ostrych epizodów manii i epizodów mieszanych w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
Choroba afektywna dwubiegunowa typu I z epizodami manii lub mieszanymi wg kryteriów DSM-IV; wiek $\geq 18$ lat; wynik $\geq 20$ w skali YMRS; stan manii lub mieszany który rozpoczął się $\leq 3$ mies. przed badaniem przesiewowym; udokumentowane wystąpienie co najmniej jednego epizodu umiarkowanego do ciężkiego zaburzenia nastrojów z cechami psychotycznymi lub bez nich	Kobiety w ciąży lub nie stosujące odpowiednich metod antykoncepcji; inna choroba psychiczna; ChAD z szybką zmianą faz; uzależnienie lub nadużywanie substancji uzależniających wg kryteriów DSM-IV; wykrycie środków psychoaktywnych podczas badania skringowego; drgawki; zakażenie HIV; występowanie poważnych schorzeń lub niestabilny ogólny stan pacjenta; nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, które wg lekarza uniemożliwiają udział w badaniu; uczestnictwo w innym badaniu klinicznym asenapiny; otrzymanie ocenianego leku $\leq 30$ dni przed rozpoczęciem badania; leczenie klozapiną przez ostatnie 12 tyg.; nadwrażliwość na olanzapinę lub asenapinę; złośliwy zespół neuroleptyczny		
Charakterystyka populacji			
	ASN	PLC	OLN <sup>a</sup>
<b>Liczba pacjentów</b>	185	98	205
<b>Mężczyźni (%)</b>	49,7	49,0	57,1
<b>Wiek w latach</b>			
18–64 (%)	96,8	96,9	99,5
$\geq 65$ (%)	3,2	3,1	0,5
<b>średnia (SD)</b>	39,1 (12,3)	38,1 (12,5)	38,4 (10,8)
<b>Rasa (%)</b>			
biała	56,2	56,1	53,7
czarna	20,5	16,3	20,0
azjatycka	21,6	22,4	21,5
inna	1,6	5,1	4,9
<b>Masa ciała [kg]; średnia (SD)</b>	75,9 (19,2)	78,1 (19,8)	77,9 (20,0)
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]; średnia (SD)</b>	26,5 (5,7)	27,5 (5,9)	27,1 (6,0)
<b>Typ epizodów (%)</b>			
mania	69,7	67,3	68,8
mieszane	30,3	32,7	31,2
<b>Rapid-cycling (%)</b>	0	0	0
<b>YMRS<sup>b</sup>; średnia (SD)</b>	29,4 (6,7)	28,3 (6,3)	29,7 (6,6)
Terapia			
<b>Dawkowanie</b>			
asenapina	10 mg dwa razy na dobę w 1 dniu, następnie 5 lub 10 mg dwa razy na dobę		
olanzapina	15 mg raz na dobę w 1 dniu, następnie 5–20 mg raz na dobę		
<b>Okres wymywania przed randomizacją</b>	max. 7 dni		
<b>Okres leczenia</b>	3 tyg.		
<b>Okres obserwacji</b>	Brak dodatkowego okresu obserwacji		

<b>McIntyre 2010a [14]</b>			
<b>Przerwanie leczenia (%)</b>	<b>ASN</b>	<b>PLC</b>	<b>OLN</b>
<b>ogółem</b>	33,0	41,8	21,5
<b>działania niepożądane</b>	9,2	4,1	3,4
<b>mania</b>	1,6	4,1	1,0
<b>brak skuteczności</b>	7,6	14,3	6,3
<b>wycofanie zgody</b>	13,5	13,3	7,3
<b>utrata z obserwacji</b>	0,5	4,1	2,9
<b>inne przyczyny</b>	2,2	6,1	1,5
<b>Metodyka</b>			
<b>Randomizacja</b>	TAK, brak opisu metody randomizacji		
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Niejasne		
<b>Podwójne zaślepienie</b>	TAK, z maskowaniem		
<b>Zaślepienie osób oceniających wyniki</b>	Niejasne		
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT <sup>c</sup>		
<b>Zaprojektowane w celu wykazania</b>	Przewagi (superiority) względem PLC		
<b>Przyczyny utraty z badania</b>	Opisane prawidłowo		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe		
<b>Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM</b>	IIA		
<b>Ocena w skali Jadad</b>	4/5		
<b>Sponsor badania</b>	Schering-Plough (obecnie Merck), Pfizer Inc.		
<b>Parametry oceniane w badaniu</b>	Skuteczność za pomocą skal: YMRS, CGI-BP, MADRS oraz profil bezpieczeństwa		

a) Olanzapina nie była porównywana bezpośrednio z asenapiną, tylko z placebo jako pozytywna kontrola.

b) Wyniki dla populacji mITT (ASN n=183, PLC n=94, OLN n=203).

c) Analiza skuteczności obejmowała pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz u których dokonano przynajmniej jednej oceny YMRS, analiza bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.

### McIntyre 2009b [15]

Faza przedłużona badań randomizowanych, oceniająca długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo asenapiny w porównaniu z olanzapiną w leczeniu ostrych epizodów manii i epizodów mieszanych w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Populację badania stanowili pacjenci, którzy ukończyli badania McIntyre 2009a oraz McIntyre 2010a.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
Ukończenie badania McIntyre 2009a lub McIntyre 2010a; brak poważnych zakłóceń protokołu tych badań, pozostałe kryteria jak w badaniach McIntyre 2009a i 2010a	Inna choroba psychiczna; ChAD z szybką zmianą faz; uzależnienie lub nadużywanie substancji; ryzyko stanowienia zagrożenia dla innych lub siebie, prawdopodobieństwo nieukończenia badania, pozostałe kryteria jak w badaniach McIntyre 2009a i 2010a		
Charakterystyka populacji			
	ASN	OLN	PLC / ASN <sup>a</sup>
<b>Liczba pacjentów</b>	181	229	94
<b>Mężczyźni (%)</b>	54	59	48
<b>Wiek w latach</b>			
średnia (SD)	39,1 (13,0)	39,6 (11,9)	40 (13,1)
<b>Rasa (%)</b>			
biała	60	57	63
czarna	11	12	20
azjatycka lub inna	29	31	17
<b>Masa ciała [kg]; średnia (SD)</b>	73,9 (19,7)	76,3 (20,2)	80,7 (18,5)
<b>BMI; średnia (SD) [kg/m<sup>2</sup>]</b>	26,0 (5,5)	26,6 (6,0)	28,1 (5,6)
<b>Typ epizodów (%)</b>			
mania	72	73	61
mieszane	28	28	39
<b>Rapid-cycling (%)</b>	0	0	0
<b>YMRS<sup>b</sup>; średnia (SD)</b>	29,0 (6,1)	28,8 (5,9)	bd
Terapia			
<b>Dawkowanie</b>			
asenapina	Pacjenci otrzymujący placebo: 10 mg dwa razy na dobę w 1 dniu, następnie 5 lub 10 mg dwa razy na dobę.		
olanzapina	Pacjenci otrzymujący asenapinę: kontynuacja 5 lub 10 mg dwa razy na dobę.		
olanzapina	5–20 mg raz na dobę		
<b>Okres leczenia</b>	9 tyg. (po 3 tyg. w badaniu głównym)		
<b>Okres obserwacji</b>	Brak dodatkowego okresu obserwacji		
Przerwanie leczenia (%)	ASN	OLN	PLC / ASN
ogółem	38,1	36,2	46,8
działania niepożądane	13,3	9,6	19,1
brak skuteczności	3,3	3,9	5,3
wycofanie zgody	12,7	11,4	7,4
utrata z obserwacji	6,6	7,9	12,8
inne przyczyny	2,2	3,5	2,1

<b>McIntyre 2009b [15]</b>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Randomizacja</b>	Przeprowadzona w badaniach wyjściowych <sup>c</sup>
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Nie dotyczy
<b>Podwójne zaślepienie</b>	TAK, z maskowaniem
<b>Zaślepienie osób oceniających wyniki</b>	Niejasne
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT <sup>d</sup>
<b>Zaprojektowane w celu wykazania</b>	Nie niższej skuteczności ( <i>non-inferiority</i> )
<b>Przyczyny utraty z badania</b>	Opisane prawidłowo
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe
<b>Sponsor badania</b>	Schering-Plough i Pfizer Inc.
<b>Parametry oceniane w badaniu</b>	Skuteczność za pomocą skal: YMRS, CGI-BP, MADRS, PANSS, SF-36 oraz profil bezpieczeństwa

a) Pacjenci otrzymujący w badaniu randomizowanym placebo, a w fazie przedłużonej asenapinę, ramię uwzględnione wyłącznie w analizie bezpieczeństwa.

b) Wyniki dla populacji mITT (ASN n=175, OLN n=222).

c) Brak ponownej randomizacji w fazie przedłużonej

d) Analiza skuteczności w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli badanie randomizowane, leczeni w fazie przedłużonej i u których dokonano przynajmniej jednej oceny YMRS, analiza bezpieczeństwa w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku.

**McIntyre 2010b [16]**

Faza przedłużona badań randomizowanych, oceniająca długoterminowe bezpieczeństwo asenapiny w porównaniu z olanzapiną w leczeniu ostrych epizodów manii i epizodów mieszanych w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Populację badania stanowili pacjenci, którzy ukończyli badanie McIntyre 2009b.

<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>		
Ukończenie badania McIntyre 2009a lub McIntyre 2010a oraz przedłużenia McIntyre2009b; brak poważnych zakłóceń protokołu tych badań, pozostałe kryteria jak w badaniach McIntyre 2009a i 2010a	Kryteria wykluczenia jak w badaniach McIntyre 2009a i 2010a		
<b>Charakterystyka populacji</b>			
	<b>ASN</b>	<b>OLN</b>	<b>PLC / ASN<sup>a</sup></b>
<b>Liczba pacjentów</b>	79	107	32
<b>Mężczyźni (%)</b>	45,6	63,6	53,1
<b>Wiek w latach</b>			
<b>18–64 (%)</b>	97,5	99,1	96,9
<b>≥65 (%)</b>	2,5	0,9	3,1
<b>średnia (SD)</b>	37,8 (13,3)	38,7 (12,4)	38,8 (13,0)
<b>przedział</b>	18–73	18–67	19–65
<b>Rasa (%)</b>			
<b>biała</b>	48,1	53,3	78,1
<b>czarna</b>	6,3	3,7	6,3
<b>azjatycka</b>	43,0	41,1	9,4
<b>inna</b>	2,5	1,9	6,3
<b>Masa ciała [kg]; średnia (SD)</b>	68,1 (17,2)	72,0 (20,0)	81,4 (19,9)
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]; średnia (SD)</b>	24,6 (4,8)	25,3 (5,7)	27,9 (5,7)
<b>Typ epizodów (%)</b>			
<b>mania</b>	79,7	79,4	71,9
<b>mieszane</b>	20,3	20,6	28,1
<b>Rapid-cycling (%)</b>	0	0	0
<b>YMRS</b>	bd	bd	bd
<b>Terapia</b>			
<b>Dawkowanie</b>			
<b>asenapina</b>	5 lub 10 mg dwa razy na dobę		
<b>olanzapina</b>	5–20 mg raz na dobę		
<b>Okres leczenia</b>	40 tyg. (po 3 tyg. w badaniu głównym i 9 tyg. kontynuacji)		
<b>Okres obserwacji</b>	Brak dodatkowego okresu obserwacji		
<b>Przerwanie leczenia (%)</b>	<b>ASN</b>	<b>OLN</b>	<b>PLC / ASN</b>
<b>ogółem</b>	34,2	36,4	59,4
<b>działania niepożądane</b>	8,9	8,4	15,6



<b>McIntyre 2010b [16]</b>			
<b>brak skuteczności</b>	2,5	2,8	3,1
<b>wycofanie zgody</b>	13,9	11,2	21,9
<b>utrata z obserwacji</b>	6,3	10,3	18,8
<b>inne przyczyny</b>	2,5	3,7	0
<b>Metodyka</b>			
<b>Randomizacja</b>	Przeprowadzona w badaniach wyjściowych <sup>b</sup>		
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	Nie dotyczy		
<b>Pojedyncze zaślepienie</b>	TAK		
<b>Podwójne zaślepienie</b>	TAK, z maskowaniem <sup>c</sup>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wyniki</b>	Niejasne		
<b>Metoda analizy wyników</b>	mITT <sup>d</sup>		
<b>Zaprojektowane w celu</b>	Oceny bezpieczeństwa		
<b>Przyczyny utraty z badania</b>	Opisane prawidłowo		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe		
<b>Sponsor badania</b>	Schering-Plough (obecnie Merck & Co., Inc.), Pfizer Inc.		
<b>Parametry oceniane w badaniu</b>	Profil bezpieczeństwa oraz długoterminowa skuteczność za pomocą skal: YMRS, CGI-BP, MADRS		

a) Pacjenci otrzymujący w badaniu randomizowanym placebo, a w fazie kontynuacji asenapinę, ramię uwzględnione wyłącznie w analizie bezpieczeństwa.

b) Brak ponownej randomizacji w fazie przedłużonej

c) Rozbieżność między informacjami zawartymi w publikacji McIntyre 2009b i McIntyre 2010b, w pierwszej napisano, że zaślepienie zostało złamane po 12 tyg. leczenia.

d) Analiza skuteczności w odniesieniu do pacjentów, którzy ukończyli badanie randomizowane i przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku w fazie przedłużonej oraz u których dokonano przynajmniej jednej oceny YMRS, analiza bezpieczeństwa w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku.

## 6. CHARAKTERYSTYKA SKAL STOSOWANYCH W OCENIE CHAD

Tabela 9.  
Krótka charakterystyka skal stosowanych w ChAD

Skala / test	Definicja	Poprawę oznacza wynik:
<b>Skale służące do oceny stopnia nasilenia depresji / skłonności samobójczych</b>		
<b>HAMD-21 [17]</b> (Hamilton Rating Scale for Depression)	Skala oceny nasilenia objawów depresji	malejący
<b>MADRS [18]</b> (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)	Skala oceny nasilenia objawów depresji	malejący
<b>ISST [19]</b> (International Suicide Prevention Trial (InterSePT) Scale for Suicidal Thinking)	Skala oceny nasilenia skłonności samobójczych	malejący
<b>Skale oceniające objawy pozapiramidowe</b>		
<b>AIMS [20]</b> (Abnormal Involuntary Movement Scale)	Skala oceny nieprawidłowych ruchów mimowolnych	malejący
<b>BARS [21]</b> (Barnes Akathisia Scale)	Skala oceny nasilenia akatyzji	malejący
<b>SAS [22]</b> (Simpson Angus-Scale)	Skala oceny stopnia nasilenia objawów pozapiramidowych u pacjentów stosujących neuroleptyki	malejący
<b>Skale oceny jakości życia</b>		
<b>SF-36 [23]</b> (The Short Form (36) Health Survey)	Kwestionariusz oceny jakości życia	rosnący
<b>Q-Les-Q [24]</b> (Scoring the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire)	Skala oceny satysfakcji z życia	rosnący
<b>Skale oceny nasilenia objawów choroby dwubiegunowej / schizofrenii</b>		
<b>YMRS [25]</b> (Young Mania Rating Scale)	Skala oceny nasilenia objawów manii	malejący
<b>CGI-BP [26]</b> (Clinical Global Impression for Bipolar Disorder)	Modyfikacja skali CGI do oceny nasilenia objawów choroby dwubiegunowej. Składa się z 3 części: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CGI-BP-S</b> (Severity of Illness) – dotkliwość choroby,</li> <li>• <b>CGI-BP-CPP</b> (Change from Preciding Phase) – zmiana w stosunku do poprzedniej fazy choroby,</li> <li>• <b>CGI-BP-CWP</b> (Change from Worst Phase of Illness) – zmiana w stosunku do najgorszej fazy choroby</li> </ul> W każdej z trzech części można wyróżnić 3 domeny: manię, depresję oraz ogólny przebieg ChAD	malejący
<b>PANSS [27]</b> (Positive and Negative Syndrome Scale)	Skala oceny nasilenia objawów schizofrenii	malejący

## 7. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

### 7.1. Podstawowa analiza kliniczna

#### 7.1.1. LN + ASN vs LN + PLC

Tabela 10.  
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Badanie	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Odpowiedź na leczenie</b>						
Szegedi 2012	3	Li, VP	53/155 (34%)	44/163 (27%)	1,41 [0,87; 2,27]	NS
Szegedi 2012	12	Li, VP	74/155 (48%)	56/163 (34%)	1,75 [1,11; 2,74]	NNT = 8 [5; 38]
Szegedi 2012	52	Li, VP	26/38 (68%)	26/33 (79%)	0,58 [0,20; 1,72]	NS
<b>Remisja choroby</b>						
Szegedi 2012	3	Li, VP	52/155 (34%)	35/163 (21%)	1,85 [1,12; 3,05]	NNT = 9 [5; 43]
Szegedi 2012	12	Li, VP	67/155 (43%)	49/163 (30%)	1,77 [1,12; 2,81]	NNT = 8 [5; 38]
Szegedi 2012	52	Li, VP	25/38 (66%)	26/33 (79%)	0,52 [0,18; 1,51]	NS
<b>Pogorszenie manii (raportowane jako AE)</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	12/158 (8%)	16/166 (10%)	0,77 [0,35; 1,68]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	5/41 (12%)	4/36 (11%)	1,11 [0,27; 4,50]	NS
<b>Depresja (raportowana jako AE)</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	10/158 (6%)	5/166 (3%)	2,18 [0,73; 6,51]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	5/41 (12%)	2/36 (6%)	2,36 [0,43; 13,00]	NS
<b>Objawy pozapiramidowe ogółem (EPS)</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	15/158 (9%)	20/166 (12%)	0,77 [0,38; 1,55]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	9/41 (22%)	6/36 (17%)	1,41 [0,45; 4,43]	NS
<b>Akatyzja</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	5/158 (3%)	9/166 (5%)	0,57 [0,19; 1,74]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	2/41 (5%)	1/36 (3%)	1,79 [0,16; 20,66]	NS
<b>Akineza</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	0/158 (0%)	0/166 (0%)	ND	ND
Szegedi 2012	52	Li, VP	1/41 (2%)	0/36 (0%)	2,70 [0,11; 68,47]	NS
<b>Drżenie mięśniowe (tremor)</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	7/158 (4%)	9/166 (5%)	0,81 [0,29; 2,23]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	3/41 (7%)	3/36 (8%)	0,87 [0,16; 4,60]	NS

Badanie	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Dyskinezy</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	1/158 (1%)	0/166 (0%)	3,17 [0,13; 78,43]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	3/41 (7%)	0/36 (0%)	6,64 [0,33; 132,97]	NS
<b>Dystonia</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	3/158 (2%)	1/166 (1%)	3,19 [0,33; 31,03]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	1/41 (2%)	0/36 (0%)	2,70 [0,11; 68,47]	NS
<b>Nadaktywność psychomotoryczna</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	0/158 (0%)	1/166 (1%)	0,35 [0,01; 8,61]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	2/41 (5%)	0/36 (0%)	4,62 [0,21; 99,48]	NS
<b>Zespół parkinsonowski/parkinsonizm</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	2/158 (1%)	1/166 (1%)	2,12 [0,19; 23,56]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	1/41 (2%)	2/36 (6%)	0,43 [0,04; 4,89]	NS
<b>Syndrom pozapiramidowy</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	0/158 (0%)	0/166 (0%)	ND	ND
Szegedi 2012	52	Li, VP	1/41 (2%)	0/36 (0%)	2,70 [0,11; 68,47]	NS
<b>SAEs ogółem</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	21/158 (13%)	24/166 (14%)	0,91 [0,48; 1,70]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	9/41 (22%)	4/36 (11%)	2,25 [0,63; 8,06]	NS
<b>SAEs ogółem (TR)</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	8/158 (5%)	5/166 (3%)	1,72 [0,55; 5,37]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	5/41 (12%)	1/36 (3%)	4,86 [0,54; 43,73]	NS
<b>AEs ogółem</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	116/158 (73%)	114/166 (69%)	1,26 [0,78; 2,04]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	32/41 (78%)	25/36 (69%)	1,56 [0,56; 4,36]	NS
<b>AEs ogółem (TR)</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	79/158 (50%)	62/166 (37%)	1,68 [1,08; 2,61]	NNH = 7 [4; 51]
Szegedi 2012	52	Li, VP	21/41 (51%)	13/36 (36%)	1,86 [0,74; 4,64]	NS
<b>Wzrost masy ciała</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	8/158 (5%)	1/166 (1%)	8,80 [1,09; 71,19]	NNH = 22 [12; 118]
Szegedi 2012	52	Li, VP	2/41 (5%)	0/36 (0%)	4,62 [0,21; 99,48]	NS
<b>Wzrost masy ciała ≥7%</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	31/158 (20%)	9/166 (5%)	4,26 [1,96; 9,27]	NNH = 7 [4; 14]
Szegedi 2012	52	Li, VP	15/41 (37%)	7/36 (19%)	2,39 [0,84; 6,77]	NS
<b>Zespół metaboliczny<sup>a</sup></b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	22/158 (14%)	27/166 (16%)	0,83 [0,45; 1,53]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	7/41 (17%)	8/36 (22%)	0,72 [0,23; 2,23]	NS

Badanie	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Uspokojenie polekowe</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	21/158 (13%)	10/166 (6%)	2,39 [1,09; 5,25]	NNH = 13 [7; 117]
Szegedi 2012	52	Li, VP	6/41 (15%)	2/36 (6%)	2,91 [0,55; 15,46]	NS
<b>Senność</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	18/158 (11%)	7/166 (4%)	2,92 [1,18; 7,20]	NNH = 13 [7; 73]
Szegedi 2012	52	Li, VP	6/41 (15%)	3/36 (8%)	1,89 [0,44; 8,16]	NS
<b>Zawroty głowy</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	8/158 (5%)	5/166 (3%)	1,72 [0,55; 5,37]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	2/41 (5%)	2/36 (6%)	0,87 [0,12; 6,53]	NS
<b>Niepokój, lęk</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	4/158 (3%)	8/166 (5%)	0,51 [0,15; 1,74]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	4/41 (10%)	4/36 (11%)	0,86 [0,20; 3,74]	NS
<b>Pobudzenie</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	10/158 (6%)	9/166 (5%)	1,18 [0,47; 2,98]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	2/41 (5%)	1/36 (3%)	1,79 [0,16; 20,66]	NS
<b>Rozdrażnienie</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	4/158 (3%)	3/166 (2%)	1,41 [0,31; 6,41]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	3/41 (7%)	1/36 (3%)	2,76 [0,27; 27,82]	NS
<b>Bezsenna</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	20/158 (13%)	16/166 (10%)	1,36 [0,68; 2,73]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	8/41 (20%)	5/36 (14%)	1,50 [0,44; 5,09]	NS
<b>Biegunka</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	3/158 (2%)	12/166 (7%)	0,25 [0,07; 0,90]	NNT = 19 [11; 118]
Szegedi 2012	52	Li, VP	2/41 (5%)	5/36 (14%)	0,32 [0,06; 1,75]	NS
<b>Ból gardłowo-krtaniowy</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	1/158 (1%)	3/166 (2%)	0,35 [0,04; 3,36]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	2/41 (5%)	3/36 (8%)	0,56 [0,09; 3,58]	NS
<b>Ból głowy</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	22/158 (14%)	23/166 (14%)	1,01 [0,54; 1,89]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	8/41 (20%)	6/36 (17%)	1,21 [0,38; 3,90]	NS
<b>Ból mięśni</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	3/158 (2%)	3/166 (2%)	1,05 [0,21; 5,29]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	2/41 (5%)	2/36 (6%)	0,87 [0,12; 6,53]	NS
<b>Ból pleców</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	1/158 (1%)	5/166 (3%)	0,21 [0,02; 1,78]	NS
<b>Gorączka</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	0/158 (0%)	2/166 (1%)	0,21 [0,01; 4,36]	NS

Badanie	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
Szegedi 2012	52	Li, VP	0/41 (0%)	2/36 (6%)	0,17 [0,01; 3,58]	NS
<b>Hipestezja w obrębie jamy ustnej</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	9/158 (6%)	1/166 (1%)	9,97 [1,25; 79,60]	NNH = 19 [11; 77]
Szegedi 2012	52	Li, VP	3/41 (7%)	1/36 (3%)	2,76 [0,27; 27,82]	NS
<b>Kaszel</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	3/158 (2%)	4/166 (2%)	0,78 [0,17; 3,56]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	1/41 (2%)	3/36 (8%)	0,28 [0,03; 2,77]	NS
<b>Nudności</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	10/158 (6%)	10/166 (6%)	1,05 [0,43; 2,61]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	3/41 (7%)	2/36 (6%)	1,34 [0,21; 8,52]	NS
<b>Suchość w ustach</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	4/158 (3%)	5/166 (3%)	0,84 [0,22; 3,17]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	3/41 (7%)	3/36 (8%)	0,87 [0,16; 4,60]	NS
<b>Wymioty</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	6/158 (4%)	2/166 (1%)	3,24 [0,64; 16,28]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	4/41 (10%)	2/36 (6%)	1,84 [0,32; 10,68]	NS
<b>Wysypka</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	3/158 (2%)	3/166 (2%)	1,05 [0,21; 5,29]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	2/41 (5%)	2/36 (6%)	0,87 [0,12; 6,53]	NS
<b>Zaparcia</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	5/158 (3%)	7/166 (4%)	0,74 [0,23; 2,39]	NS
Szegedi 2012	52	Li, VP	4/41 (10%)	1/36 (3%)	3,78 [0,40; 35,52]	NS
<b>Zgony</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	0/158 (0%)	0/166 (0%)	ND	ND
Szegedi 2012	52	Li, VP	1/41 (2%)	0/36 (0%)	2,70 [0,11; 68,47]	NS
<b>Utrata z badania ogółem</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	98/159 (62%)	112/167 (67%)	0,79 [0,50; 1,24]	NS
Szegedi 2012	40	Li, VP	22/41 (54%)	21/36 (58%)	0,83 [0,34; 2,04]	NS
<b>Utrata z powodu braku skuteczności</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	13/159 (8%)	27/167 (16%)	0,46 [0,23; 0,93]	NNT = 13 [7; 104]
Szegedi 2012	40	Li, VP	3/41 (7%)	1/36 (3%)	2,76 [0,27; 27,82]	NS
<b>Utrata z powodu AEs</b>						
Szegedi 2012	12	Li, VP	25/159 (16%)	19/167 (11%)	1,45 [0,77; 2,76]	NS
Szegedi 2012	40	Li, VP	10/41 (24%)	3/36 (8%)	3,55 [0,89; 14,11]	NNH = 6 [3; 907]

TR – działanie niepożądane powiązane z leczeniem (*treatment related*).

a) Liczba osób spełniająca *National Cholesterol Education Program Criteria for Metabolic Syndrome*.

**Tabela 11.**  
**Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK)**

Badanie	OB [tyg.]	LN	Nb	Zmiana (SD)	Nk	Zmiana (SD)	MD [95%CI] <sup>a</sup>
<b>Zmiana w YMRS</b>							
Szegedi 2012	2	Li, VP	155	-9,7 (0,7)	163	-7,2 (0,7)	-2,50 [-4,44; -0,56] <sup>b</sup>
Szegedi 2012	3	Li, VP	155	-10,3 (0,8)	163	-7,9 (0,8)	-2,40 [-4,62; -0,18] <sup>c</sup>
Szegedi 2012	12	Li, VP	155	x	163	x	-2,96 [-5,49; -0,43]
Szegedi 2012	52	Li, VP	38	x	33	x	2,46 [-3,47; 8,38]
<b>Zmiana w CGI-BP-S (mania)</b>							
Szegedi 2012	3	Li, VP	155	x	163	x	-0,33 [-0,59; -0,07]
Szegedi 2012	12	Li, VP	155	x	163	x	-0,50 [-0,82; -0,18]
Szegedi 2012	52	Li, VP	38	x	33	x	0,23 [-0,52; 0,99]
<b>Zmiana w CGI-BP-S (depresja)</b>							
Szegedi 2012	3	Li, VP	155	x	163	x	-0,11 [-0,34; 0,11]
Szegedi 2012	12	Li, VP	155	x	163	x	0,02 [-0,25; 0,28]
Szegedi 2012	52	Li, VP	38	x	33	x	-0,03 [-0,65; 0,59]
<b>Zmiana w CGI-BP-S (ogólny przebieg ChAD)</b>							
Szegedi 2012	3	Li, VP	155	x	163	x	-0,30 [-0,55; -0,05]
Szegedi 2012	12	Li, VP	155	x	163	x	-0,35 [-0,66; -0,05]
Szegedi 2012	52	Li, VP	38	x	33	x	0,20 [-0,54; 0,94]
<b>Zmiana w MADRS</b>							
Szegedi 2012	3	Li, VP	155	x	163	x	-0,62 [-2,19; 0,96]
Szegedi 2012	12	Li, VP	155	x	163	x	0,04 [-1,85; 1,93]
Szegedi 2012	52	Li, VP	38	x	33	x	0,53 [-3,56; 4,63]
<b>Zmiana w HAM-A</b>							
Szegedi 2012	3	Li, VP	155	x	163	x	-0,08 [-1,30; 1,13]
Szegedi 2012	12	Li, VP	155	x	163	x	0,15 [-1,16; 1,46]
Szegedi 2012	52	Li, VP	38	x	33	x	-0,38 [-2,81; 2,06]
<b>Zmiana w ISST</b>							
Szegedi 2012	3	Li, VP	155	x	163	x	0,16 [-0,27; 0,58]
Szegedi 2012	12	Li, VP	155	x	163	x	0,35 [-0,09; 0,80]
Szegedi 2012	52	Li, VP	38	x	33	x	0,27 [-0,81; 1,34]
<b>Zmiana w CNS Vital Signs (pamięć)</b>							
Szegedi 2012	3	Li, VP	155	x	163	x	1,60 [-2,43; 5,58]
Szegedi 2012	12	Li, VP	155	x	163	x	-0,69 [-4,60; 3,21]
Szegedi 2012	52	Li, VP	38	x	33	x	-2,22 [-7,27; 2,84]
<b>Zmiana w Q-LES-Q (general activities, OC)</b>							
Szegedi 2012	3	Li, VP	155	x	163	x	1,40 [-3,46; 6,26]
Szegedi 2012	12	Li, VP	155	x	163	x	0,72 [-7,08; 8,52]

Badanie	OB [tyg.]	LN	Nb	Zmiana (SD)	Nk	Zmiana (SD)	MD [95%CI] <sup>a</sup>
Szegedi 2012	52	Li, VP	38	x	33	x	-2,76 [-14,0; 8,50]
<b>Zmiana w Q-LES-Q (satisfaction with medicine, OC)</b>							
Szegedi 2012	3	Li, VP	155	x	163	x	-0,03 [-0,37; 0,31]
Szegedi 2012	12	Li, VP	155	x	163	x	-0,03 [-0,53; 0,47]
Szegedi 2012	52	Li, VP	38	x	33	x	-0,36 [-1,16; 0,44]
<b>Zmiana w Q-LES-Q (overall life satisfaction, OC)</b>							
Szegedi 2012	3	Li, VP	155	x	163	x	0,16 [-0,19; 0,50]
Szegedi 2012	12	Li, VP	155	x	163	x	0,23 [-0,22; 0,67]
Szegedi 2012	52	Li, VP	38	x	33	x	0,00 [-0,78; 0,78]
<b>Zmiana w SF-36 (komponent psychiczny, OC)</b>							
Szegedi 2012	3	Li, VP	155	x	163	x	5,22 [1,55; 8,88]
Szegedi 2012	12	Li, VP	155	x	163	x	4,04 [-1,82; 9,90]
Szegedi 2012	52	Li, VP	38	x	33	x	1,31 [-5,40; 8,02]
<b>Zmiana w SF-36 (komponent fizyczny, OC)</b>							
Szegedi 2012	3	Li, VP	155	x	163	x	-2,52 [-4,91; -0,13]
Szegedi 2012	12	Li, VP	155	x	163	x	-3,01 [-6,02; 0,01]
Szegedi 2012	52	Li, VP	38	x	33	x	0,61 [-4,00; 5,22]
<b>Zmiana w AIMS [pkt.]</b>							
Szegedi 2012	12	Li, VP	148	0,00 (0,50)	159	0,00 (0,40)	ND
Szegedi 2012	52	Li, VP	41	0,10 (0,80)	35	-0,10 (0,30)	0,20 [-0,06; 0,46]
<b>Zmiana w BARS [pkt.]</b>							
Szegedi 2012	12	Li, VP	148	0,00 (0,80)	159	-0,10 (0,50)	0,10 [-0,05; 0,25]
Szegedi 2012	52	Li, VP	41	-0,20 (0,50)	35	-0,20 (0,40)	0,00 [-0,20; 0,20]
<b>Zmiana w SAS [pkt.]</b>							
Szegedi 2012	12	Li, VP	148	0,30 (3,10)	159	-0,30 (2,40)	0,60 [-0,02; 1,22]
Szegedi 2012	52	Li, VP	40	0,60 (4,80)	36	-0,30 (1,80)	0,90 [-0,69; 2,49]
<b>Zmiana masy ciała [kg]</b>							
Szegedi 2012	12	Li, VP	158	2,30 (3,90)	166	0,70 (2,90)	1,60 [0,85; 2,35]
Szegedi 2012	52	Li, VP	41	3,50 (5,20)	36	1,70 [4,40]	1,80 [-0,34; 3,94]
<b>Zmiana poziomu cholesterolu [mg/dl]</b>							
Szegedi 2012	12	Li, VP	158	-0,30 (33,20)	166	2,60 (35,50)	-2,90 [-10,38; 4,58]
Szegedi 2012	52	Li, VP	41	4,20 (37,50)	36	5,60 (45,60)	-1,40 [-20,21; 17,41]
<b>Zmiana poziomu LDL [mg/dl]</b>							
Szegedi 2012	12	Li, VP	158	1,40 (4,20)	166	-1,40 (26,60)	2,80 [-1,30; 6,90]
Szegedi 2012	52	Li, VP	41	2,00 (30,10)	36	0,00 (31,30)	2,00 [-11,76; 15,76]
<b>Zmiana poziomu HDL [mg/dl]</b>							
Szegedi 2012	12	Li, VP	158	0,20 (9,30)	166	1,30 (10,40)	-1,10 [-3,25; 1,05]



Badanie	OB [tyg.]	LN	Nb	Zmiana (SD)	Nk	Zmiana (SD)	MD [95%CI] <sup>a</sup>
Szegedi 2012	52	Li, VP	41	0,40 (10,40)	36	2,00 (8,90)	-1,60 [-5,91; 2,71]
<b>Zmiana poziomu TG [mg/dl]<sup>a</sup></b>							
Szegedi 2012	12	Li, VP	158	11,00 (77,00)	166	48,20 (117,70)	-37,20 [-58,76; -15,64]
Szegedi 2012	52	Li, VP	41	23,80 (92,00)	36	45,40 (124,80)	-21,60 [-71,15; 27,95]
<b>Zmiana poziomu glukozy na czczo [mg/dl]</b>							
Szegedi 2012	12	Li, VP	158	8,60 (35,90)	166	-0,60 (27,40)	9,20 [2,22; 16,18]
Szegedi 2012	52	Li, VP	41	10,00 (21,80)	36	-5,40 (20,50)	15,40 [5,95; 24,85]
<b>Zmiana poziomu prolaktyny [ng/mL]</b>							
Szegedi 2012	12	Li, VP	158	0,04 (20,40)	166	2,57 (25,90)	-2,53 [-7,59; 2,53]
Szegedi 2012	52	Li, VP	41	-4,00 (17,40)	36	-9,34 (16,1)	5,34 [-2,15; 12,83]
<b>Zmiana ALT [U/l]</b>							
Szegedi 2012	12	Li, VP	158	1,00 (19,40)	166	2,40 (30,80)	-1,40 [-6,98; 4,18]
Szegedi 2012	52	Li, VP	41	1,20 (18,10)	36	-3,40 (21,30)	4,60 [-4,29; 13,49]
<b>Zmiana AST [U/l]</b>							
Szegedi 2012	12	Li, VP	158	1,20 (20,20)	166	2,00 (12,40)	-0,80 [-4,47; 2,87]
Szegedi 2012	52	Li, VP	41	2,60 (10,00)	36	3,00 (15,70)	-0,40 [-6,37; 5,57]

OC – observed cases

a) Różnica obliczona przez autorów badania, chyba że zaznaczono inaczej.

b) Obliczenia własne.

c) W tabeli zamieszczono obliczenia własne na podstawie średnich zmian w poszczególnych ramionach. Zgodnie z danymi podanymi przez autorów publikacji (Tabela 3 str. 51) MD wyniosło -2,03 [-4,19; 0,13]; jednocześnie autorzy deklarują istotność statystyczną różnicy i p = 0,0257. Podane wyniki dla MD (górną granicą CI) uznano za błąd edytorski i przeprowadzono obliczenia własne.

### 7.1.2. LN + OLN vs LN + PLC

Tabela 12.

Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Badanie	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Odpowiedź na leczenie</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	149/220 (68%)	51/114 (45%)	2,59 [1,63; 4,13]	NNT = 5 [3; 9]
Tohen 2008b	6	CRB	37/58 (64%)	39/59 (66%)	0,90 [0,42; 1,93]	NS
<b>Remisja choroby</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	173/220 (79%)	75/114 (66%)	1,91 [1,16; 3,17]	NNT = 7 [5; 39]
Tohen 2008b	6	CRB	32/58 (55%)	35/59 (59%)	0,84 [0,41; 1,76]	NS
<b>Przejęcie z epizodu manii na depresję<sup>a</sup></b>						
Tohen 2008b	6	CRB	5/49 (10%)	7/50 (14%)	0,70 [0,21; 2,37]	NS
<b>Depresja (raportowana jako AE)</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	41/229 (18%)	20/115 (17%)	1,04 [0,57; 1,87]	NS
Tohen 2008b	6	CRB	1/58 (2%)	2/60 (3%)	0,51 [0,04; 5,77]	NS

Badanie	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Depresja (raportowana jako SAE)</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	1/58 (2%)	0/60 (0%)	3,16 [0,13; 79,07]	NS
<b>Drżenie mięśniowe (<i>tremor</i>)</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	53/229 (23%)	15/115 (13%)	2,01 [1,08; 3,75]	NNH = 9 [5; 53]
Tohen 2008b	6	CRB	2/58 (3%)	1/60 (2%)	2,11 [0,19; 23,89]	NS
<b>Wzrost masy ciała</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	60/229 (26%)	8/115 (7%)	4,75 [2,18; 10,32]	NNH = 5 [3; 8]
Tohen 2008b	6	CRB	1/58 (2%)	3/60 (5%)	0,33 [0,03; 3,30]	NS
<b>Wzrost masy ciała ≥7%</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	14/57 (25%)	2/59 (3%)	9,28 [2,00; 43,01]	NNH = 4 [3; 11]
<b>Zwiększenie apetytu</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	54/229 (24%)	9/115 (8%)	3,63 [1,72; 7,66]	NNH = 6 [4; 11]
Tohen 2008b	6	CRB	2/58 (3%)	1/60 (2%)	2,11 [0,19; 23,89]	NS
<b>Podwyższony poziom glukozy we krwi na czczo</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	4/52 (8%)	1/44 (2%)	3,58 [0,39; 33,31]	NS
<b>Podwyższony poziom cholesterolu</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	6/24 (25%)	2/25 (8%)	3,83 [0,69; 21,30]	NS
<b>Podwyższony poziom LDL</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	7/26 (27%)	6/30 (20%)	1,47 [0,42; 5,12]	ns
<b>Obniżony poziom HDL</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	1/24 (4%)	2/18 (11%)	0,35 [0,03; 4,17]	NS
<b>Podwyższony poziom TG na czczo</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	7/34 (21%)	1/31 (3%)	7,78 [0,90; 67,36]	NNH = 5 [3; 41]
<b>Zwiększone pragnienie</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	23/229 (10%)	7/115 (6%)	1,72 [0,72; 4,14]	NS
<b>SAEs ogółem<sup>b</sup></b>						
Tohen 2008b	6	CRB	2/58 (3%)	1/60 (2%)	2,11 [0,19; 23,89]	NS
<b>SAEs: infekcja adenowirusowa</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	0/58 (0%)	1/60 (2%)	0,34 [0,01; 8,49]	NS
<b>SAEs: kamica nerkowa</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	1/58 (2%)	0/60 (0%)	3,16 [0,13; 79,07]	NS
<b>AEs ogółem</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	37/58 (64%)	32/60 (53%)	1,54 [0,74; 3,22]	NS
<b>Astenia</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	42/229 (18%)	15/115 (13%)	1,50 [0,79; 2,83]	NS
<b>Bezsenna</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	2/58 (3%)	1/60 (2%)	2,11 [0,19; 23,89]	NS

Badanie	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Biegunka</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	27/229 (12%)	17/115 (15%)	0,77 [0,40; 1,48]	NS
<b>Ból głowy</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	36/229 (16%)	21/115 (18%)	0,83 [0,46; 1,51]	NS
Tohen 2008b	6	CRB	5/58 (9%)	5/60 (8%)	1,04 [0,28; 3,79]	NS
<b>Krwawienie maciczne</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	0/36 (0%)	1/32 (3%)	0,29 [0,01; 7,32]	NS
<b>Niepokój, lęk</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	2/58 (3%)	1/60 (2%)	2,11 [0,19; 23,89]	NS
<b>Niewyraźne widzenie</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	4/58 (7%)	1/60 (2%)	4,37 [0,47; 40,33]	NS
<b>Nudności</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	1/58 (2%)	4/60 (7%)	0,25 [0,03; 2,27]	NS
<b>Podwyższony poziom prolaktyny<sup>c</sup></b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	44/229 (19%)	5/115 (4%)	5,23 [2,01; 13,59]	NNH = 6 [4; 11]
<b>Senność</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	118/229 (52%)	31/115 (27%)	2,88 [1,77; 4,69]	NNH = 4 [2; 7]
Tohen 2008b	6	CRB	9/58 (16%)	8/60 (13%)	1,19 [0,43; 3,34]	NS
<b>Suchość w ustach</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	73/229 (32%)	9/115 (8%)	5,51 [2,64; 11,49]	NNH = 4 [3; 6]
Tohen 2008b	6	CRB	5/58 (9%)	1/60 (2%)	5,57 [0,63; 49,18]	NS
<b>Tachykardia</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	2/58 (3%)	0/60 (0%)	5,35 [0,25; 113,95]	NS
<b>Trądzik</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	0/58 (0%)	2/60 (3%)	0,20 [0,01; 4,26]	NS
<b>Upławy</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	1/36 (3%)	0/32 (0%)	2,75 [0,11; 69,83]	NS
<b>Uspokojenie polekowe</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	3/58 (5%)	1/60 (2%)	3,22 [0,32; 31,87]	NS
<b>Wymioty</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	2/58 (3%)	0/60 (0%)	5,35 [0,25; 113,95]	NS
<b>Wysypka</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	3/58 (5%)	0/60 (0%)	7,63 [0,39; 151,06]	NS
<b>Zaburzenia mowy</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	15/229 (7%)	1/115 (1%)	7,99 [1,04; 61,27]	NNH = 17 [10; 48]
<b>Zaparcia</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	0/58 (0%)	6/60 (10%)	0,07 [0,004; 1,30]	NNT = 10 [6; 53]

Badanie	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Zawroty głowy</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	31/229 (14%)	8/115 (7%)	2,09 [0,93; 4,72]	NNH = 15 [7; 634]
Tohen 2008b	6	CRB	3/58 (5%)	2/60 (3%)	1,58 [0,25; 9,83]	NS
<b>Zdenerwowanie</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	24/229 (10%)	17/115 (15%)	0,67 [0,35; 1,31]	NS
<b>Zmęczenie</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	1/58 (2%)	2/60 (3%)	0,51 [0,04; 5,77]	NS
<b>Zwiększony poziom ALT</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	4/58 (7%)	0/60 (0%)	9,99 [0,53; 189,85]	NS
<b>Zgony</b>						
Tohen 2008b	6	CRB	0/58 (0%)	0/60 (0%)	ND	ND
<b>Utrata ogółem</b>						
Namjoshi 2006		Li, VP	63/224 (28%)	34/112 (30%)	0,90 [0,55; 1,48]	NS
Tohen 2002	6	Li, VP	69/229 (30%)	33/115 (29%)	1,07 [0,65; 1,75]	NS
<b>RAZEM</b>		Li, VP	132/453 (29%)	67/227 (30%)	0,98 [0,69; 1,39]	NS
Tohen 2008b	6	CRB	15/58 (26%)	18/60 (30%)	0,81 [0,36; 1,82]	NS
<b>Utrata z powodu braku skuteczności</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	7/229 (3%)	14/115 (12%)	0,23 [0,09; 0,58]	NNT = 11 [7; 37]
Tohen 2008b	6	CRB	2/58 (3%)	2/60 (3%)	1,04 [0,14; 7,61]	NS
<b>Utrata z powodu AEs</b>						
Tohen 2002	6	Li, VP	25/229 (11%)	2/115 (2%)	6,92 [1,61; 29,77]	NNH = 10 [7; 22]
Tohen 2008b	6	CRB	5/58 (9%)	5/60 (8%)	1,04 [0,28; 3,79]	NS

R – model random (DerSimonian&Laird)

a) Poziom początkowy MADRS  $\leq 12$  pkt., następnie MADRS  $\geq 16$  pkt. w trakcie trwania badania lub hospitalizacja z powodu pogorszenia się klinicznych objawów depresji.

b) W ramach analizy SAEs raportowano także wystąpienie depresji.

c) Górna granica normy 0,81 nmol/l dla mężczyzn, 1,05 nmol/l dla kobiet.

Tabela 13.

**Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (ciągłe PK)**

Badanie	OB [tyg.]	LN	Nb	Zmiana (SD)	Nk	Zmiana (SD)	MD/WMD [95%CI]
<b>Zmiana w YMRS</b>							
Tohen 2008b	3	CRB	58	-11,75 (7,01)	59	-12,19 (7,22)	0,44 [-2,14; 3,02]
Namjoshi 2004 <sup>a</sup>		Li, VP	161	-14,84 (7,99)	78	-11,22 (8,11)	-3,62 [-5,80; -1,44]
Tohen 2002	6	Li, VP	220	-13,11 (8,53)	114	-9,10 (9,36)	-4,01 [-6,06; -1,96]
<b>RAZEM</b>		Li, VP	381	x	192	x	-3,83 [-5,32; -2,33]
Tohen 2008b	6	CRB	58	-15,49 (8,15)	59	-15,25 (8,37)	-0,24 [-3,23; 2,75]
<b>Zmiana w CGI-BP-S (depresja)</b>							
Tohen 2002	6	Li, VP	220	-0,50 (1,33)	114	0,12 (1,45)	-0,62 [-0,94; -0,30]
Tohen 2008b	6	CRB	58	0,05 (0,91)	59	0,09 (0,92)	-0,04 [-0,37; 0,29]

Badanie	OB [tyg.]	LN	Nb	Zmiana (SD)	Nk	Zmiana (SD)	MD/WMD [95%CI]
<b>Zmiana w CGI-BP-S (mania)</b>							
Tohen 2002	6	Li, VP	220	-1,48 (1,25)	114	-1,16 (1,39)	-0,32 [-0,62; -0,02]
Tohen 2008b	6	CRB	58	-2,05 (1,22)	59	-2,07 (1,23)	0,02 [-0,42; 0,46]
<b>Zmiana w CGI-BP-S (ogólny przebieg ChAD)</b>							
Tohen 2002	6	Li, VP	220	-1,20 (1,16)	114	-0,89 (1,31)	-0,31 [-0,60; -0,02]
Tohen 2008b	6	CRB	58	-1,29 (1,22)	59	-1,35 (1,23)	0,06 [-0,38; 0,50]
<b>Zmiana w HAMD-21</b>							
Namjoshi 2004 <sup>a</sup>		Li, VP	161	-5,52 (8,35)	78	-1,90 (7,22)	-3,62 [-5,68; -1,56]
Tohen 2002	6	Li, VP	220	-4,98 (7,61)	114	-0,89 (6,90)	-4,09 [-5,71; -2,47]
<b>RAZEM</b>		x	381	x	192	x	-3,91 [-5,18; -2,64]
<b>Zmiana w MADRS</b>							
Tohen 2008b	3	CRB	58	-1,22 (7,31)	59	-1,00 (7,37)	-0,22 [-2,88; 2,44]
<b>Zmiana masy ciała [kg]</b>							
Tohen 2002	6	Li, VP	219	3,08 (3,04)	113	0,23 (2,48)	2,85 [2,24; 3,46]
Tohen 2008b	6	CRB	57	2,96 (3,21)	59	0,36 (2,44)	2,60 [1,56; 3,64]
<b>Zmiana poziomu cholesterolu [mmol/l]</b>							
Tohen 2008b	6	CRB	57	0,81 (0,88)	59	0,62 (1,02)	0,19 [-0,16; 0,54]
<b>Zmiana poziomu LDL [mmol/l]</b>							
Tohen 2008b	6	CRB	57	0,46 (0,81)	56	0,58 (0,91)	-0,12 [-0,44; 0,20]
<b>Zmiana poziomu HDL [mmol/l]</b>							
Tohen 2008b	6	CRB	57	0,11 (0,22)	56	0,10 (0,23)	0,01 [-0,07; 0,09]
<b>Zmiana poziomu TG [mmol/l]</b>							
Tohen 2008b	6	CRB	57	0,59 (1,02)	57	0,10 (1,35)	0,49 [0,05; 0,93]
<b>Zmiana poziomu glukozy na czczo [mmol/l]</b>							
Tohen 2008b	6	CRB	56	0,08 (0,65)	52	-0,02 (1,38)	0,10 [-0,31; 0,51]
<b>Zmiana poziomu prolaktyny [µg/l]</b>							
Tohen 2008b	6	CRB	48	-5,86 (49,95)	51	-19,78 (31,89)	13,92 [-2,70; 30,54]

R – model random

a) Autorzy badania podali wartości bez określenia, czy jest to SD lub SE, uznano, że jest to SD (na podstawie przeprowadzonych obliczeń).

## 7.1.3. LN + ARP vs LN + PLC

Tabela 14. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Badanie	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Odpowiedź na leczenie</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	155/247 (63%)	63/130 (48%)	1,79 [1,17; 2,75]	NNT = 7 [5; 27]
<b>Remisja choroby</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	163/247 (66%)	66/130 (51%)	1,88 [1,22; 2,90]	NNT = 7 [4; 21]
<b>Depresja (wg definicji MADRS)<sup>a</sup></b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	19/247 (8%)	22/130 (17%)	0,41 [0,21; 0,79]	NNT = 11 [7; 51]
<b>Objawy pozapiramidowe ogółem (EPS)</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	71/253 (28%)	18/130 (14%)	2,43 [1,38; 4,28]	NNH = 7 [4; 16]
<b>Akatyzja</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	47/253 (19%)	7/130 (5%)	4,01 [1,76; 9,15]	NNH = 7 [5; 14]
<b>Drżenie mięśniowe (tremor)</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	23/253 (9%)	8/130 (6%)	1,53 [0,66; 3,51]	NS
<b>Drganie mięśni (twitching)</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	1/253 (<1%)	0/130 (0%)	1,55 [0,06; 38,33]	NS
<b>Dyskinezy</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	1/253 (<1%)	1/130 (1%)	0,51 [0,03; 8,25]	NS
<b>Hipertonia</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	1/253 (<1%)	0/130 (0%)	1,55 [0,06; 38,33]	NS
<b>Hipokineza</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	1/253 (<1%)	0/130 (0%)	1,55 [0,06; 38,33]	NS
<b>Skurcze mięśni</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	5/253 (2%)	1/130 (1%)	2,60 [0,30; 22,50]	NS
<b>Syndrom pozapiramidowy</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	12/253 (5%)	1/130 (1%)	6,42 [0,83; 49,95]	NNH = 25 [14; 104]
<b>Wzrost masy ciała ≥7%</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	7/253 (3%)	5/130 (4%)	0,71 [0,22; 2,29]	NS
<b>SAEs ogółem</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	8/253 (3%)	3/130 (2%)	1,38 [0,36; 5,30]	NS
<b>AEs ogółem</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	157/253 (62%)	70/130 (54%)	1,40 [0,91; 2,15]	NS
<b>Bezsennaść</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	20/253 (8%)	5/130 (4%)	2,15 [0,79; 5,86]	NS
<b>Biegunka</b>						

Badanie	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
Vieta 2008	6	Li, VP	11/253 (4%)	7/130 (5%)	0,80 [0,30; 2,11]	NS
<b>Ból głowy</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	14/253 (6%)	8/130 (6%)	0,89 [0,36; 2,19]	NS
<b>Nudności</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	21/253 (8%)	6/130 (5%)	1,87 [0,74; 4,76]	NS
<b>Zgony</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	0/253 (0%)	0/130 (0%)	ND	ND
<b>Utrata ogółem</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	54/253 (21%)	20/131 (15%)	1,51 [0,86; 2,64]	NS
<b>Utrata z powodu braku skuteczności</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	12/253 (5%)	6/131 (5%)	1,04 [0,38; 2,83]	NS
<b>Utrata z powodu AEs</b>						
Vieta 2008	6	Li, VP	23/253 (9%)	7/131 (5%)	1,77 [0,74; 4,24]	NS

a) MADRS  $\geq 18$  pkt. oraz  $\geq 4$  pkt. wzrost w stosunku do wartości podstawowej w dowolnych dwóch kolejnych pomiarach.

**Tabela 15.**

**Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (ciągłe PK)**

Badanie	OB [tyg.]	LN	Nb	Zmiana (SD)	Nk	Zmiana (SD)	p <sup>a</sup>	MD [95%CI]
<b>Zmiana w YMRS</b>								
Vieta 2008	6	Li, VP	247	-13,30 (7,90)	130	-10,70 (7,60)	x	-2,60 [-4,24; -0,96]
<b>Zmiana w CGI-BP-S (depresja)</b>								
Vieta 2008	6	Li, VP	247	-0,10 (1,00)	130	0,00 (1,00)	x	-0,10 [-0,31; 0,11]
<b>Zmiana w CGI-BP-S (mania)</b>								
Vieta 2008	6	Li, VP	246	-1,90 (1,30)	130	-1,60 (1,20)	x	-0,30 [-0,56; -0,04]
<b>Zmiana w CGI-BP-S (ogólny przebieg ChAD)</b>								
Vieta 2008	6	Li, VP	246	-1,60 (1,30)	130	-1,30 (1,20)	x	-0,30 [-0,56; -0,04]
<b>Zmiana w MADRS</b>								
Vieta 2008	6	Li, VP	246	-2,30 (7,00)	130	-1,10 (7,30)	x	-1,20 [-2,73; 0,33]
<b>Zmiana w AIMS [pkt.]</b>								
Vieta 2008	6	Li, VP	253	0,08 (bd)	130	-0,10 (bd)	0,06	0,18 [-0,01; 0,37]
<b>Zmiana w BARS [pkt.]</b>								
Vieta 2008	6	Li, VP	253	0,30 (bd)	130	0,11 (bd)	0,026	0,19 [0,02; 0,36]
<b>Zmiana w SAS [pkt.]</b>								
Vieta 2008	6	Li, VP	253	0,73 (bd)	130	0,07 (bd)	<0,01	0,66 [0,16; 1,16]
<b>Zmiana masy ciała [kg]</b>								
Vieta 2008	6	Li, VP	253	0,55 (2,66)	130	0,23 (3,51)	x	0,32 [-0,37; 1,01]

a) Wartość p pochodzi z publikacji.

## 7.1.4. LN + QTP vs LN + PLC

Tabela 16. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (dychotomiczne PK)

Badanie	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Odpowiedź na leczenie</b>						
Sachs 2004		Li, VP	44/81 (54%)	29/89 (33%)	2,46 [1,32; 4,59]	NNT = 5 [3; 14]
Yatham 2007	3	Li, VP	59/104 (57%)	48/96 (50%)	1,31 [0,75; 2,29]	NS
<b>RAZEM</b>		x	103/185 (56%)	77/185 (42%)	1,74 [1,15; 2,62]	NNT = 8 [5; 28]
Yatham 2007	6	Li, VP	75/104 (72%)	55/96 (57%)	1,93 [1,07; 3,48]	NNT = 7 [4; 59]
<b>Remisja choroby</b>						
Sachs 2004		Li, VP	37/81 (46%)	23/89 (26%)	2,41 [1,27; 4,60]	NNT = 6 [3; 18]
Yatham 2007	3	Li, VP	53/104 (51%)	38/96 (40%)	1,59 [0,90; 2,78]	NS
<b>RAZEM</b>		x	90/185 (49%)	61/185 (33%)	1,90 [1,25; 2,90]	NNT = 7 [4; 19]
Yatham 2007	6	Li, VP	71/104 (68%)	55/96 (57%)	1,60 [0,90; 2,86]	NS
<b>Depresja (wg definicji MADRS)<sup>a</sup></b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	14/81 (17%)	12/89 (14%)	1,34 [0,58; 3,10]	NS
Yatham 2007	6	Li, VP	7/104 (7%)	8/96 (8%)	0,79 [0,28; 2,28]	NS
<b>Depresja (raportowana jako AE)</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	4/90 (4%)	0/100 (0%)	10,46 [0,56; 198,98]	NS
Yatham 2007	6	Li, VP	2/106 (2%)	4/103 (4%)	0,48 [0,09; 2,66]	NS
<b>SAEs: ogółem</b>						
Yatham 2007	6	Li, VP	2/106 (2%)	7/103 (7%)	0,26 [0,05; 1,30]	NS
<b>Depresja (raportowana jako SAE)</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	3/90 (4%)	0/100 (0%)	8,04 [0,41; 157,82]	NS
<b>Objawy pozapiramidowe ogółem (EPS)</b>						
Yatham 2007	6	Li, VP	19/106 (18%)	29/103 (28%)	0,56 [0,29; 1,07]	NS
<b>Akatyzja</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	5/90 (6%)	7/100 (7%)	0,78 [0,24; 2,56]	NS
Yatham 2007	6	Li, VP	2/106 (2%)	3/103 (3%)	0,64 [0,10; 3,92]	NS
<b>Drżenie mięśniowe (tremor)</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	8/90 (9%)	5/100 (5%)	1,85 [0,58; 5,89]	NS
Yatham 2007	6	Li, VP	7/106 (7%)	10/103 (10%)	0,66 [0,24; 1,80]	NS
<b>Drżenie mięśni (twitching)</b>						
Yatham 2007	6	Li, VP	5/90 (6%)	1/100 (1%)	5,82 [0,67; 50,83]	NS
<b>Hipertonia</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	6/90 (7%)	5/100 (5%)	1,36 [0,40; 4,61]	NS
<b>Wzrost masy ciała</b>						



Badanie	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
Yatham 2007	6	Li, VP	11/106 (10%)	4/103 (4%)	2,87 [0,88; 9,31]	NS
<b>Wzrost masy ciała <math>\geq</math>7%</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	4/90 (4%)	1/100 (1%)	4,60 [0,50; 41,99]	NS
Yatham 2007	6	Li, VP	22/106 (21%)	7/103 (7%)	3,59 [1,46; 8,83]	NNH = 7 [4; 20]
<b>Astenia</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	10/90 (11%)	3/100 (3%)	4,04 [1,08; 15,19]	NNH = 12 [6; 123]
Yatham 2007	6	Li, VP	9/106 (8%)	5/103 (5%)	1,82 [0,59; 5,62]	NS
<b>Bezsenność</b>						
Yatham 2007	6	Li, VP	7/106 (7%)	8/103 (8%)	0,84 [0,29; 2,41]	NS
<b>Biegunka</b>						
Yatham 2007	6	Li, VP	7/106 (7%)	7/103 (7%)	0,97 [0,33; 2,87]	NS
<b>Ból brzucha</b>						
Yatham 2007	6	Li, VP	9/106 (8%)	4/103 (4%)	2,30 [0,68; 7,71]	NS
<b>Ból głowy</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	24/90 (27%)	21/100 (21%)	1,37 [0,70; 2,68]	NS
Yatham 2007	6	Li, VP	10/106 (9%)	5/103 (5%)	2,04 [0,67; 6,19]	NS
<b>Hipotonia ortostaticzna</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	10/90 (11%)	3/100 (3%)	4,04 [1,08; 15,19]	NNH = 12 [6; 123]
<b>Niestrawność</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	6/90 (7%)	5/100 (5%)	1,36 [0,40; 4,61]	NS
<b>Katar</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	6/90 (7%)	3/100	2,31 [0,56; 9,52]	NS
<b>Nudności</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	8/90 (9%)	7/100 (7%)	1,30 [0,45; 3,73]	NS
<b>Pobudzenie</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	7/90 (8%)	5/100 (5%)	1,60 [0,49; 5,24]	NS
<b>Senność</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	36/90 (40%)	10/100 (10%)	6,00 [2,76; 13,06]	NNH = 3 [2; 5]
Yatham 2007	6	Li, VP	30/106 (28%)	9/103 (9%)	4,12 [1,85; 9,21]	NNH = 5 [3; 10]
<b>Suchość w ustach</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	17/90 (19%)	4/100 (4%)	5,59 [1,80; 17,32]	NNH = 6 [4; 16]
Yatham 2007	6	Li, VP	21/106 (20%)	2/103 (2%)	12,48 [2,84; 54,74]	NNH = 5 [3; 10]
<b>Zapalenie gardła</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	8/90 (9%)	3/100 (3%)	3,15 [0,81; 12,28]	NS
<b>Zaparcia</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	8/90 (9%)	5/100 (5%)	1,85 [0,58; 5,89]	NS
Yatham 2007	6	Li, VP	11/106 (10%)	6/103 (6%)	1,87 [0,67; 5,27]	NS

Badanie	OB [tyg.]	LN	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Zawroty głowy</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	9/90 (10%)	6/100 (6%)	1,74 [0,59; 5,10]	NS
Yatham 2007	6	Li, VP	9/106 (8%)	7/103 (7%)	1,27 [0,46; 3,55]	NS
<b>Zgony</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	0/90 (0%)	0/100 (%)	ND	ND
Yatham 2007	6	Li, VP	0/106 (0%)	1/103 (1%)	0,32 [0,01; 7,97]	NS
<b>Utrata ogółem</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	35/90 (38%)	51/100 (51%)	0,60 [0,34; 1,07]	NS
Yatham 2007	6	Li, VP	35/106 (33%)	41/105 (39%)	0,77 [0,44; 1,35]	NS
<b>Utrata z powodu braku skuteczności</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	7/91 (8%)	14/100 (14%)	0,51 [0,20; 1,33]	NS
Yatham 2007	6	Li, VP	3/106 (3%)	2/105 (2%)	1,50 [0,25; 9,16]	NS
<b>Utrata z powodu AEs</b>						
Sachs 2004	3	Li, VP	5/91 (5%)	6/100 (6%)	0,91 [0,27; 3,09]	NS
Yatham 2007	6	Li, VP	2/106 (2%)	6/105 (6%)	0,32 [0,06; 1,61]	NS

a) Raportowana jako depresja wywołana leczeniem, zdefiniowana jako MADRS  $\geq 18$  pkt. oraz  $\geq 4$  pkt. wzrost w stosunku do pomiaru początkowego w: dwóch kolejnych pomiarach lub w ostatnim pomiarze.

**Tabela 17.**  
Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (ciągłe PK)

Badanie	OB [tyg.]	LN	Nb	Zmiana (SD)	Nk	Zmiana (SD)	p <sup>a</sup>	MD/WMD [95%CI]
<b>Zmiana w YMRS</b>								
Sachs 2004	3	Li, VP	81	-13,76	89	-9,93	0,02	-3,83 [-7,08; -0,58]
Yatham 2007		Li, VP	104	-15,20	96	-13,20	0,28	-2,00 [-5,63; 1,63]
<b>RAZEM</b>		x	185	x	185	x	x	-3,01 [-5,44; -0,59]
Yatham 2007	6	Li, VP	104	-17,10	96	-14,30	0,17	-2,80 [-6,80; 1,20]
<b>Zmiana w CGI-BP-S (ogólny przebieg ChAD)</b>								
Sachs 2004	3	Li, VP	81	-1,38	89	-0,78	0,001	-0,60 [-0,96; -0,24]
Yatham 2007		Li, VP	104	-1,60	96	-1,40	0,32	-0,20 [-0,59; 0,19]
<b>RAZEM</b>		x	185	x	185	x	x	-0,42 [-0,68; -0,15]
Yatham 2007	6	Li, VP	104	-1,90	96	-1,60	0,35	-0,30 [-0,93; 0,33]
<b>Zmiana w MADRS</b>								
Sachs 2004	3	Li, VP	81	-3,36	89	-2,79	0,65	-0,57 [-3,03; 1,89]
Yatham 2007		Li, VP	104	-2,50	96	-1,70	0,41	-0,80 [-2,50; 1,00]
<b>RAZEM</b>		x	185	x	185	x	x	-0,72 [-2,15; 0,70]
Yatham 2007	6	Li, VP	104	-3,10	96	-2,10	x	-1,00 [-3,00; 1,00] <sup>b</sup>
<b>Zmiana w BARS [pkt.]</b>								
Sachs 2004	3	Li, VP	90	-0,40 (bd)	100	0,00 (bd)	bd	-0,40

Badanie	OB [tyg.]	LN	Nb	Zmiana (SD)	Nk	Zmiana (SD)	p <sup>a</sup>	MD/WMD [95%CI]
Yatham 2007		Li, VP	106	-0,10 (bd)	103	-0,10 (bd)	bd	0,00
Yatham 2007	6	Li, VP	106	-0,10 (bd)	103	-0,10 (bd)	bd	0,00
<b>Zmiana w SAS [pkt.]</b>								
Sachs 2004	3	Li, VP	90	-1,00 (bd)	100	-0,30 (bd)	bd	-0,70
Yatham 2007		Li, VP	106	-0,40 (bd)	103	-0,40 (bd)	bd	0,00
Yatham 2007	6	Li, VP	106	-0,60 (bd)	103	-0,50 (bd)	bd	-0,10
<b>Zmiana masy ciała [kg]</b>								
Sachs 2004	3	Li, VP	90	1,60 (bd)	100	0,36 (bd)	0,0031	1,24 [0,42; 2,06]
Yatham 2007		Li, VP	106	1,60 (bd)	103	0,10 (bd)	bd	1,50
Yatham 2007	6	Li, VP	106	2,20 (bd)	103	0,20 (bd)	bd	2,00
<b>Zmiana poziomu tyroksyny [nmol/l]</b>								
Sachs 2004	3	Li, VP	90	-18,46 (bd)	100	3,23 (bd)	NS	-21,69
<b>Zmiana poziomu TSH [nmol/l]</b>								
Sachs 2004	3	Li, VP	90	0,59 (bd)	100	0,42 (bd)	NS	0,17

a) Wartość p pochodzi z publikacji.  
b) wartość MD pochodzi z publikacji.

## 7.2. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

### 7.2.1. ASN vs PLC

Tabela 18.  
Szczegółowe wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla porównania ASN vs PLC (dychotomiczne PK)

Badanie	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Objawy pozapiramidowe ogółem (EPS)</b>					
McIntyre 2009a	3	14/194 (7%)	3/105 (3%)	2,64 [0,74; 9,42]	NS
McIntyre 2010a	3	19/185 (10%)	3/98 (3%)	3,62 [1,05; 12,57]	NNH = 13 [7; 60]
<b>RAZEM</b>	3	33/379 (9%)	6/203 (3%)	3,13 [1,29; 7,60]	NNH = 17 [10; 48]
<b>Akatyzja</b>					
McIntyre 2009a	3	5/194 (3%)	2/105 (2%)	1,36 [0,26; 7,15]	NS
McIntyre 2010a	3	10/185 (5%)	3/98 (3%)	1,81 [0,49; 6,73]	NS
<b>RAZEM</b>	3	15/379 (4%)	5/203 (2%)	1,63 [0,58; 4,55]	NS
<b>Akatyzja (według definicje BARS)<sup>a</sup></b>					
McIntyre 2009a	3	14/188 (7%)	5/96 (5%)	1,46 [0,51; 4,19]	NS
McIntyre 2010a	3	15/177 (8%)	6/93 (6%)	1,34 [0,50; 3,58]	NS
<b>RAZEM</b>	3	29/365 (8%)	11/189 (6%)	1,40 [0,68; 2,87]	NS

Badanie	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Bradykinezja</b>					
<b>McIntyre 2010a</b>	3	4/185 (2%)	0/98 (0%)	4,88 [0,26; 91,66]	NS
<b>Dyskinezy</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	1/194 (1%)	0/105 (0%)	1,64 [0,07; 40,51]	NS
<b>Dyskinezy (według definicji AIMS)<sup>b</sup></b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	2/188 (1%)	1/103 (1%)	1,10 [0,10; 12,24]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	2/182 (1%)	0/97 (0%)	2,70 [0,13; 56,82]	NS
<b>RAZEM</b>	3	4/370 (1%)	1/200 (1%)	1,63 [0,26; 10,46]	NS
<b>Dystonia</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	8/194 (4%)	2/105 (2%)	2,22 [0,46; 10,63]	NS
<b>Parkinsonizm</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	3/194 (2%)	0/105 (0%)	3,86 [0,20; 75,37]	NS
<b>Nasilenie EPS (według definicji SAS)<sup>c</sup></b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	10/182 (5%)	2/98 (2%)	2,79 [0,60; 13,00]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	13/178 (7%)	1/93 (1%)	7,25 [0,93; 56,30]	NNH = 16 [9; 53]
<b>RAZEM</b>	3	23/360 (6%)	3/191 (2%)	4,27 [1,27; 14,40]	NNH = 20 [12; 57]
<b>Wzrost masy ciała</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	6/194 (3%)	1/105 (1%)	3,32 [0,39; 27,94]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	12/185 (6,5%)	0/98 (0%)	14,19 [0,83; 242,32]	NNH = 15 [9; 38]
<b>RAZEM</b>	3	18/379 (5%)	1/203 (<1%)	6,87 [1,29; 36,43]	NNH = 23 [14; 55]
<b>Wzrost masy ciała ≥7%</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	12/194 (6%)	0/105 (0%)	14,45 [0,85; 246,58]	NNH = 16 [10; 39]
<b>McIntyre 2010a</b>	3	13/185 (7%)	1/98 (1%)	7,33 [0,94; 56,90]	NNH = 16 [9; 54]
<b>RAZEM</b>	3	25/379 (7%)	1/203 (<1%)	9,70 [1,85; 50,81]	NNH = 16 [11; 30]
<b>Spadek masy ciała ≥7%</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	3/194 (2%)	2/105 (2%)	0,81 [0,13; 4,92]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	3/185 (2%)	1/98 (1%)	1,60 [0,16; 15,58]	NS
<b>RAZEM</b>	3	6/379 (2%)	3/203 (1%)	1,07 [0,27; 4,34]	NS
<b>Przejęcie do wyższej kategorii BMI</b>					
<b>McIntyre 2009a<sup>d</sup></b>	3	16/194 (8%)	4/105 (4%)	2,27 [0,74; 6,97]	NS
<b>McIntyre 2010a<sup>e</sup></b>	3	19/185 (10%)	6/98 (6%)	1,76 [0,68; 4,55]	NS
<b>RAZEM</b>	3	35/379 (9%)	10/203 (5%)	1,96 [0,95; 4,05]	NNH = 23 [11; 741]
<b>Przejęcie do niższej kategorii BMI</b>					
<b>McIntyre 2009a<sup>d</sup></b>	3	3/194 (2%)	1/105 (1%)	1,63 [0,17; 15,90]	NS
<b>McIntyre 2010a<sup>e</sup></b>	3	6/185 (3%)	4/98 (4%)	0,79 [0,22; 2,86]	NS
<b>RAZEM</b>	3	9/379 (2%)	5/203 (2%)	0,96 [0,32; 2,91]	NS
<b>Zwiększenie apetytu</b>					

Badanie	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>McIntyre 2010a</b>	3	7/185 (4%)	1/98 (1%)	3,81 [0,46; 31,46]	NS
<b>Wzrost poziomu glukozy<sup>f</sup></b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	9/71 (13%)	0/46 (0%)	14,14 [0,80; 249,08]	NNH = 7 [4; 23]
<b>Spadek poziomu glukozy<sup>g</sup></b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	0/76 (0%)	2/46 (4%)	0,12 [0,01; 2,48]	NS
<b>SAEs: ogółem</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	8/194 (4%)	7/105 (7%)	0,60 [0,21; 1,71]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	12/185 (6%)	7/98 (7%)	0,90 [0,34; 2,37]	NS
<b>RAZEM</b>	3	20/379 (5%)	14/203 (7%)	0,75 [0,37; 1,52]	NS
<b>SAEs: ogółem (TR)</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	3/194 (2%)	4/105 (4%)	0,40 [0,09; 1,81]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	4/185 (2%)	3/98 (3%)	0,70 [0,15; 3,19]	NS
<b>RAZEM</b>	3	7/379 (2%)	7/203 (3%)	0,53 [0,18; 1,52]	NS
<b>SAEs: pogorszenie objawów choroby</b>					
<b>McIntyre 2010a</b>	3	9/185 (5%)	5/98 (5%)	0,95 [0,31; 2,92]	NS
<b>AEs: ogółem</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	143/194 (74%)	64/105 (61%)	1,80 [1,08; 2,98]	NNH = 7 [4; 64]
<b>McIntyre 2010a</b>	3	140/185 (76%)	55/98 (56%)	2,43 [1,44; 4,10]	NNH = 5 [3; 12]
<b>RAZEM</b>	3	283/379 (75%)	119/203 (59%)	2,08 [1,45; 2,99]	NNH = 6 [4; 12]
<b>AEs: ogółem (TR)</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	118/194 (61%)	38/105 (36%)	2,74 [1,67; 4,48]	NNH = 4 [2; 7]
<b>McIntyre 2010a</b>	3	102/185 (55%)	27/98 (28%)	3,23 [1,90; 5,49]	NNH = 3 [2; 6]
<b>RAZEM</b>	3	220/379 (58%)	65/203 (32%)	2,96 [2,07; 4,24]	NNH = 3 [2; 5]
<b>Uspokojenie polekowe</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	36/194 (19%)	5/105 (5%)	4,56 [1,73; 12,00]	NNH = 7 [4; 14]
<b>McIntyre 2010a</b>	3	16/185 (9%)	3/98 (3%)	3,00 [0,85; 10,55]	NNH = 17 [9; 342]
<b>RAZEM</b>	3	52/379 (14%)	8/203 (4%)	3,93 [1,83; 8,45]	NNH = 10 [7; 18]
<b>Senność</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	17/194 (9%)	2/105 (2%)	4,95 [1,12; 21,84]	NNH = 14 [8; 47]
<b>McIntyre 2010a</b>	3	22/185 (12%)	3/98 (3%)	4,27 [1,25; 14,66]	NNH = 11 [6; 32]
<b>RAZEM</b>	3	39/379 (10%)	5/203 (2%)	4,55 [1,76; 11,74]	NNH = 12 [8; 24]
<b>Zawroty głowy</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	23/194 (12%)	4/105 (4%)	3,40 [1,14; 10,10]	NNH = 12 [7; 45]
<b>McIntyre 2010a</b>	3	19/185 (10%)	2/98 (2%)	5,49 [1,25; 24,10]	NNH = 12 [7; 32]
<b>RAZEM</b>	3	42/379 (11%)	6/203 (3%)	4,11 [1,71; 9,85]	NNH = 12 [8; 23]
<b>Zmęczenie</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	12/194 (6%)	1/105 (1%)	6,86 [0,88; 53,49]	NNH = 19 [10; 73]

Badanie	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Wymioty</b>					
<b>McIntyre 2010a</b>	3	10/185 (5%)	2/98 (3%)	2,74 [0,59; 12,77]	NS
<b>Hipestezja w obrębie jamy ustnej</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	10/194 (5%)	1/105 (1%)	5,65 [0,71; 44,78]	NNH = 23 [12; 172]
<b>Suchość w ustach</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	8/194 (4%)	1/105 (1%)	4,47 [0,55; 36,26]	NS
<b>Samobójstwo</b>					
<b>McIntyre 2010a</b>	3	1/185 (1%)	0/98 (0%)	1,60 [0,06; 39,68]	NS
<b>Utrata z badania ogółem</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	72/194 (37%)	40/104 (38%)	0,94 [0,58; 1,54]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	61/185 (33%)	41/98 (42%)	0,68 [0,41; 1,13]	NS
<b>RAZEM</b>	3	133/379 (35%)	81/202 (40%)	0,81 [0,57; 1,15]	NS
<b>Utrata z powodu AEs</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	20/194 (10%)	7/104 (7%)	1,59 [0,65; 3,90]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	17/185 (9%)	4/98 (4%)	2,38 [0,78; 7,27]	NS
<b>RAZEM</b>	3	37/379 (10%)	11/202 (5%)	1,88 [0,94; 3,78]	NS

TR – działanie niepożądane powiązane z leczeniem (*treatment related*).

a) Wynik BARS  $\geq 2$  pkt. u pacjentów, u których wynik początkowy  $< 2$  pkt.

b) Wynik AIMS  $\geq 2$  pkt. u pacjentów, u których wynik początkowy  $< 2$  pkt.

c) Średni wynik w SAS  $> 3$  pkt. u pacjentów u których wynik początkowy  $\leq 3$  pkt., w publikacji nasilenie EPS zdefiniowano jako wynik SAS  $> 0,3$  pkt. prawdopodobnie jest to błąd edytorski.

d) W badaniu nie podano zakresów dla poszczególnych kategorii BMI.

e) Kategorie BMI zostały podzielone na:  $< 18,5$ ;  $18,5 < 25,0$ ;  $25,0 < 30,0$ ;  $30,0 < 35,0$ ;  $35,0 < 40,0$  i  $\geq 40$ .

f) U pacjentów z poziomem glukozy w normie lub poniżej normy na początku badania.

g) U pacjentów z poziomem glukozy w normie lub powyżej normy na początku badania.

**Tabela 19.**  
**Szczegółowe wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla porównania ASN vs PLC (ciągłe PK)**

Badanie	OB	Nb	Zmiana (SD)	Nk	Zmiana (SD)	MD/WMD [95%CI]
<b>Zmiana masy ciała [kg]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>		194	1,60 (2,90)	105	0,30 (2,00)	1,30 [0,74; 1,86]
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	0,90 (3,00)	98	0,10 (2,00)	0,80 [0,21; 1,39]
<b>RAZEM</b>		379	x	203	x	1,06 [0,66; 1,47]
<b>Zmiana obwodu talii [cm]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>		194	1,00 (3,20)	105	0,10 (3,20)	0,90 [0,14; 1,66]
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	1,00 (4,30)	98	0,90 (3,80)	0,10 [-0,87; 1,07]
<b>RAZEM</b>		379	x	203		0,60 [-0,002; 1,20]
<b>Zmiana poziomu cholesterolu [mmol/L]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>		194	0,11 (0,90)	105	0,04 (0,84)	0,07 [-0,13; 0,27]
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	-0,06 (0,82)	98	-0,13 (0,69)	0,07 [-0,11; 0,25]
<b>RAZEM</b>		379	x	203	x	0,07 [-0,07; 0,21]

Badanie	OB	Nb	Zmiana (SD)	Nk	Zmiana (SD)	MD/WMD [95%CI]
<b>Zmiana poziomu TG na czczo [mmol/L]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>		194	0,06 (1,39)	105	-0,22 (1,35)	0,28 [-0,04; 0,60]
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	-0,13 (0,95)	98	-0,19 (0,81)	0,06 [-0,15; 0,27]
<b>RAZEM</b>		379	x	203	x	0,13 [-0,05; 0,30]
<b>Zmiana poziomu HDL [mmol/L]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>		194	0,01 (0,26)	105	-0,04 (0,24)	0,05 [-0,01; 0,11]
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	0,04 (0,23)	98	0,04 (0,23)	0,00 [-0,06; 0,06]
<b>RAZEM</b>		379	x	203	x	0,02 [-0,02; 0,07]
<b>Zmiana poziomu LDL [mmol/L]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>		194	0,13 (0,82)	105	0,10 (0,75)	0,03 [-0,16; 0,21]
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	-0,05 (0,73)	98	0,01 (0,55)	-0,06 [-0,21; 0,09]
<b>RAZEM</b>		379	x	203	x	-0,02 [-0,14; 0,09]
<b>Zmiana poziomu glukozy na czczo [mmol/L]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>		194	0,06 (0,95)	105	-0,15 (0,97)	0,21 [-0,02; 0,44]
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	-0,13 (1,20)	98	0,11 (1,50)	-0,24 [-0,58; 0,10]
<b>RAZEM</b>		379	x	203	x	0,004 [-0,44; 0,44]
<b>Zmiana poziomu prolaktyny [ng/mL]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>	3 tyg.	194	6,50 (30,90)	105	-1,10 (23,20)	7,60 [1,39; 13,81]

## 7.2.2. ASN vs OLN

**Tabela 20.**  
Szczegółowe wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla porównania ASN vs OLN (dychotomiczne PK)

Badanie	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>SAEs: ogółem</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		8/194 (4%)	7/189 (4%)	1,12 [0,40; 3,15]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	12/185 (6%)	8/205 (4%)	1,71 [0,68; 4,28]	NS
<b>RAZEM</b>		20/379 (5%)	15/394 (4%)	1,42 [0,72; 2,81]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	22/181 (12%)	22/229 (10%)	1,30 [0,70; 2,43]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	9/79 (11%)	11/107 (10%)	1,12 [0,44; 2,85]	NS
<b>SAEs: ogółem (TR)</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		3/194 (2%)	3/189 (2%)	0,97 [0,19; 4,89]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	4/185 (2%)	0/205 (0%)	10,19 [0,54; 190,56]	NS
<b>RAZEM</b>		7/379 (2%)	3/394 (1%)	2,21 [0,62; 7,84]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	5/181 (3%)	8/229 (3%)	0,78 [0,25; 2,44]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	3/79 (4%)	3/107 (3%)	1,37 [0,27; 6,97]	NS

Badanie	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>SAEs: pogorszenie objawów choroby</b>					
<b>McIntyre 2010a</b>	3	9/185 (5%)	3/205 (1%)	3,44 [0,92; 12,92]	NS
<b>AEs ogółem</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		143/194 (74%)	135/189 (71%)	1,12 [0,72; 1,76]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	140/185 (76%)	136/205 (66%)	1,58 [1,01; 2,46]	NNH = 10 [5; 258]
<b>RAZEM</b>		283/379 (75%)	271/394 (69%)	1,33 [0,97; 1,83]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	139/181 (77%)	178/229 (78%)	0,95 [0,60; 1,51]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	68/79 (86%)	85/107 (79%)	1,60 [0,73; 3,53]	NS
<b>AEs ogółem (TR)</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		118/194 (61%)	100/189 (53%)	1,38 [0,92; 2,07]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	102/185 (55%)	96/205 (47%)	1,40 [0,94; 2,08]	NS
<b>RAZEM</b>		220/379 (58%)	196/394 (50%)	1,39 [1,04; 1,85]	NNH = 12 [6; 89]
<b>McIntyre 2009b</b>	12	117/181 (65%)	146/229 (64%)	1,04 [0,69; 1,56]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	56/79 (71%)	66/107 (62%)	1,51 [0,81; 2,82]	NS
<b>AEs łagodne</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	48/181 (27%)	65/229 (28%)	0,91 [0,59; 1,41]	NS
<b>AEs łagodne (TR)</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	56/181 (31%)	57/229 (25%)	1,35 [0,88; 2,09]	NS
<b>AEs umiarkowane</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	74/181 (41)	89/229 (39%)	1,09 [0,73; 1,62]	NS
<b>AEs umiarkowane (TR)</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	52/181 (29%)	73/229 (32%)	0,86 [0,56; 1,32]	NS
<b>AEs poważne</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	17/181 (9%)	24/229 (10%)	0,89 [0,46; 1,70]	NS
<b>AEs poważne (TR)</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	9/181 (5%)	16/229 (7%)	0,70 [0,30; 1,62]	NS
<b>Objawy pozapiramidowe ogółem (EPS)</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		14/194 (7%)	15/189 (8%)	0,90 [0,42; 1,92]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	19/185 (10%)	14/205 (7%)	1,56 [0,76; 3,21]	NS
<b>RAZEM</b>		33/379 (9%)	29/394 (7%)	1,20 [0,72; 2,02]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	27/181 (15%)	30/229 (13%)	1,16 [0,66; 2,04]	NS
<b>Akatyzja</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		5/194 (3%)	11/189 (6%)	0,43 [0,15; 1,26]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	10/185 (5%)	10/205 (5%)	1,11 [0,45; 2,74]	NS
<b>RAZEM</b>		15/379 (4%)	21/394 (5%)	0,74 [0,38; 1,45]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	13/181 (7%)	20/229 (9%)	0,81 [0,39; 1,67]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	9/79 (11%)	11/107 (10%)	1,12 [0,44; 2,85]	NS



Badanie	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Aktyzja (według definicji BARS)<sup>a</sup></b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		14/188 (7%)	14/178 (8%)	0,94 [0,44; 2,04]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	15/177 (8%)	7/188 (4%)	2,39 [0,95; 6,02]	NS
<b>RAZEM</b>		29/365 (8%)	21/366 (6%)	1,40 [0,79; 2,51]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	7/77 (9%)	6/102 (6%)	1,60 [0,52; 4,97]	NS
<b>Bradykinezja</b>					
<b>McIntyre 2010a</b>	3	4/185 (2%)	2/205 (1%)	2,24 [0,41; 12,39]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	4/181 (2%)	3/229 (1%)	1,70 [0,38; 7,71]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	3/79 (4%)	2/107 (2%)	2,07 [0,34; 12,71]	NS
<b>Dyskinezy</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	1/194 (1%)	0/189 (0%)	2,94 [0,12; 72,57]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	2/181 (1%)	0/229 (0%)	6,39 [0,30; 134,00]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	1/79 (1%)	0/107 (0%)	4,11 [0,17; 102,19]	NS
<b>Dyskinezy (według definicji AIMS)<sup>b</sup></b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		2/188 (1%)	3/187 (2%)	0,66 [0,11; 3,99]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	2/182 (1%)	1/204 (0%)	2,26 [0,20; 25,08]	NS
<b>RAZEM</b>		4/370 (1%)	4/391 (1%)	1,04 [0,26; 4,17]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	3/79 (4%)	0/107 (0%)	9,84 [0,50; 193,21]	NS
<b>Późna dyskineza</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	1/181 (1%)	0/229 (0%)	3,81 [0,15; 94,19]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	2/79 (3%)	0/107 (0%)	6,94 [0,33; 146,50]	NS
<b>Dystonia</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	8/194 (4%)	3/189 (2%)	2,67 [0,70; 10,21]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	6/181 (3%)	5/229 (2%)	1,54 [0,46; 5,12]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	3/79 (4%)	1/107 (1%)	4,18 [0,43; 41,00]	NS
<b>Parkinsonizm</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	3/194 (2%)	2/189 (1%)	1,47 [0,24; 8,89]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	10/181 (6%)	4/229 (2%)	3,29 [1,01; 10,67]	NNH = 26 [13; 2366]
<b>McIntyre 2010b</b>	52	6/79 (8%)	4/107 (4%)	2,12 [0,58; 7,77]	NS
<b>Nasilenie EPS (według definicji SAS)<sup>c</sup></b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		10/182 (5%)	5/176 (3%)	1,99 [0,67; 5,94]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	13/178 (7%)	8/195 (4%)	1,84 [0,74; 4,55]	NS
<b>RAZEM</b>		23/360 (6%)	13/371 (4%)	1,90 [0,95; 3,82]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	10/76 (13%)	9/101 (9%)	1,55 [0,60; 4,02]	NS
<b>Drżenie spoczynkowe</b>					
<b>McIntyre 2010b</b>	52	1/79 (1%)	0/107 (0%)	4,11 [0,17; 102,19]	NS

Badanie	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Sztynność typu koła zębatego</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	0/181 (0%)	1/229 (<1%)	0,42 [0,02; 10,36]	NS
<b>Twarz maskowata</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	2/181 (1%)	0/229 (0%)	6,39 [0,30; 134,00]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	1/79 (1%)	0/107 (0%)	4,11 [0,17; 102,19]	NS
<b>Zaburzenia chodu</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	0/194 (0%)	1/189 (1%)	0,32 [0,01; 7,98]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	2/181 (1%)	2/229 (1%)	1,27 [0,18; 9,09]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	2/79 (3%)	0/107 (0%)	6,94 [0,33; 146,50]	NS
<b>Blefariospazm</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	1/181 (1%)	0/229 (0%)	3,81 [0,15; 94,19]	NS
<b>Stosowanie leków przeciwparkinsonowskich</b>					
<b>McIntyre 2010b</b>	52	11/79 (14%)	9/107 (8%)	1,76 [0,69; 4,48]	NS
<b>Wzrost masy ciała</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		6/194 (3%)	13/189 (7%)	0,43 [0,16; 1,16]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	12/185 (6%)	19/205 (9%)	0,68 [0,32; 1,44]	NS
<b>RAZEM</b>		18/379 (5%)	32/394 (8%)	0,57 [0,32; 1,04]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	14/181 (8%)	33/229 (14%)	0,50 [0,26; 0,96]	NNT = 15 [8; 146]
<b>McIntyre 2009b</b>	52	11/79 (14%)	19/107 (18%)	0,75 [0,33; 1,68]	NS
<b>Wzrost masy ciała ≥7%</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		12/194 (6%)	24/189 (13%)	0,45 [0,22; 0,94]	NNT = 16 [9; 148]
<b>McIntyre 2010a</b>	3	13/185 (7%)	39/205 (19%)	0,32 [0,17; 0,62]	NNT = 9 [6; 19]
<b>RAZEM</b>		25/379 (7%)	63/394 (16%)	0,37 [0,23; 0,61]	NNT = 11 [8; 21]
<b>McIntyre 2009b</b>	12	34/181 (19%)	70/229 (31%)	0,53 [0,33; 0,84]	NNT = 9 [5; 29]
<b>McIntyre 2009b</b>	52	31/79 (33%)	59/107 (55%)	0,53 [0,29; 0,95]	NNT = 7 [4; 63]
<b>Spadek masy ciała ≥7%</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		3/194 (2%)	2/189 (1%)	1,47 [0,24; 8,89]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	3/185 (2%)	0/205 (0%)	7,88 [0,40; 153,62]	NS
<b>RAZEM</b>		6/379 (2%)	2/394 (1%)	2,68 [0,62; 11,52]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	13/181 (7%)	2/229 (1%)	8,78 [1,96; 39,44]	NNH = 15 [9; 42]
<b>Przejście do wyższej kategorii BMI</b>					
<b>McIntyre 2009a<sup>d</sup></b>		16/194 (8%)	30/189 (16%)	0,48 [0,25; 0,91]	NNT = 14 [8; 89]
<b>McIntyre 2010a<sup>e</sup></b>	3	19/185 (10%)	32/205 (16%)	0,62 [0,34; 1,13]	NS
<b>RAZEM</b>		35/379 (9%)	62/394 (16%)	0,55 [0,35; 0,85]	NNT = 16 [9; 55]
<b>McIntyre 2009b<sup>e</sup></b>	12	31/181 (17%)	66/229 (29%)	0,51 [0,32; 0,83]	NNT = 9 [6; 28]
<b>Przejście do niższej kategorii BMI</b>					
<b>McIntyre 2009a<sup>d</sup></b>	3	3/194 (2%)	5/189 (3%)	0,58 [0,14; 2,45]	NS

Badanie	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>McIntyre 2010a<sup>e</sup></b>		6/185 (3%)	3/205 (1%)	2,26 [0,56; 9,16]	NS
<b>RAZEM</b>		9/379 (2%)	8/394 (2%)	1,18 [0,45; 3,06]	NS
<b>McIntyre 2009b<sup>e</sup></b>	12	7/181 (4%)	7/229 (3%)	1,28 [0,44; 3,71]	NS
<b>Zwiększenie apetytu</b>					
<b>McIntyre 2010a</b>	3	7/185 (4%)	13/205 (6%)	0,58 [0,23; 1,49]	NS
<b>Wzrost poziomu glukozy<sup>f</sup></b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	9/71 (13%)	4/66 (6%)	2,25 [0,66; 7,69]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	21/95 (22%)	14/122 (11%)	2,19 [1,05; 4,58]	NNH = 9 [4; 181]
<b>McIntyre 2010b</b>	52	13/50 (26%)	14/63 (22%)	1,23 [0,52; 2,93]	NS
<b>Spadek poziomu glukozy<sup>g</sup></b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	0/76 (0%)	2/73 (3%)	0,19 [0,01; 3,96]	NS
<b>Depresja</b>					
<b>McIntyre 2010b</b>	52	12/79 (15%)	8/107 (8%)	2,22 [0,86; 5,71]	NS
<b>Uspokojenie polekowe</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		36/194 (19%)	35/189 (19%)	1,00 [0,60; 1,68]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	16/185 (9%)	29/205 (14%)	0,57 [0,30; 1,10]	NS
<b>RAZEM</b>		52/379 (14%)	64/394 (16%)	0,80 [0,54; 1,20]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	26/181 (14%)	40/229 (17%)	0,79 [0,46; 1,36]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	13/79 (16%)	17/107 (16%)	1,04 [0,47; 2,30]	NS
<b>Senność</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		17/194 (9%)	14/189 (7%)	1,20 [0,57; 2,51]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	22/185 (12%)	23/205 (11%)	1,07 [0,57; 1,99]	NS
<b>RAZEM</b>		39/379 (10%)	37/394 (9%)	1,12 [0,70; 1,80]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	21/181 (12%)	33/229 (14%)	0,78 [0,43; 1,40]	NS
<b>Bezsenna</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	23/181 (13%)	23/229 (10%)	1,30 [0,71; 2,41]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	16/79 (20%)	13/107 (12%)	1,84 [0,83; 4,08]	NS
<b>Zawroty głowy</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		23/194 (12%)	16/189 (8%)	1,45 [0,74; 2,85]	NS
<b>McIntyre 2010a</b>	3	19/185 (10%)	13/205 (6%)	1,69 [0,81; 3,53]	NS
<b>RAZEM</b>		42/379 (11%)	29/394 (7%)	1,56 [0,95; 2,56]	NS
<b>McIntyre 2009b</b>	12	24/181 (13%)	15/229 (7%)	2,18 [1,11; 4,29]	NNH = 14 [7; 121]
<b>McIntyre 2010b</b>	52	10/79 (13%)	6/107 (6%)	2,44 [0,85; 7,02]	NS
<b>Zmęczenie</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	12/194 (6%)	9/189 (5%)	1,32 [0,54; 3,21]	NS
<b>Wymioty</b>					
<b>McIntyre 2010a</b>	3	10/185 (5%)	4/205 (2%)	2,87 [0,88; 9,32]	NS

Badanie	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>Nudności</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	15/181 (8%)	7/229 (3%)	2,87 [1,14; 7,19]	NNH = 19 [10; 157]
<b>McIntyre 2010b</b>	52	10/79 (13%)	4/107 (4%)	3,73 [1,13; 12,38]	NNH = 11 [5; 132]
<b>Zaparcia</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	10/181 (6%)	10/229 (4%)	1,28 [0,52; 3,15]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	5/79 (6%)	4/107 (4%)	1,74 [0,45; 6,70]	NS
<b>Hipestezia w obrębie jamy ustnej</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	10/194 (5%)	2/189 (1%)	5,08 [1,10; 23,51]	NNH = 24 [13; 151]
<b>Suchość w ustach</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>	3	8/194 (4%)	27/189 (14%)	0,26 [0,11; 0,58]	NNT = 10 [7; 23]
<b>McIntyre 2009b</b>	12	7/181 (4%)	25/229 (11%)	0,33 [0,14; 0,78]	NNT = 15 [9; 47]
<b>Drżenie</b>					
<b>McIntyre 2010b</b>	52	6/79 (8%)	5/107 (5%)	1,68 [0,49; 5,70]	NS
<b>Hipokinezia</b>					
<b>McIntyre 2010b</b>	52	0/79 (0%)	2/107 (2%)	0,27 [0,01; 5,61]	NS
<b>Ból głowy</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	21/181 (12%)	34/229 (15%)	0,75 [0,42; 1,35]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	11/79 (14%)	15/107 (14%)	0,99 [0,43; 2,30]	NS
<b>Samobójstwo</b>					
<b>McIntyre 2010a</b>	3	1/185 (1%)	1/205 (<1%)	1,11 [0,07; 17,85]	NS
<b>Zgony</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	1/181 (1%)	0/229 (0%)	3,81 [0,15; 94,19]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	0/79 (0%)	1/107 (1%)	0,45 [0,02; 11,11]	NS
<b>Wzrost poziomu prolaktyny<sup>f</sup></b>					
<b>McIntyre 2010b</b>	52	27/79 (34%)	66/107 (62%)	0,32 [0,18; 0,59]	NNT = 4 [3; 8]
<b>Poziom prolaktyny &gt;4xULN</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	12	5/181 (3%)	9/229 (4%)	0,69 [0,23; 2,11]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	52	5/79 (6%)	3/107 (3%)	2,34 [0,54; 10,11]	NS
<b>Poziom ALT &gt;3xULN</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	52	4/79 (5%)	8/107 (7%)	0,66 [0,19; 2,27]	NS
<b>Poziom AST &gt;3xULN</b>					
<b>McIntyre 2009b</b>	52	3/79 (4%)	2/107 (2%)	2,07 [0,34; 12,71]	NS
<b>Utrata ogółem</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		72/194 (37%)	39/190 (21%)	2,28 [1,45; 3,61]	NNH = 6 [3; 13]
<b>McIntyre 2010a</b>	3	61/185 (33%)	44/205 (21%)	1,80 [1,14; 2,83]	NNH = 8 [4; 36]
<b>RAZEM</b>		133/379 (35%)	83/395 (21%)	2,03 [1,47; 2,80]	NNH = 7 [4; 12]
<b>McIntyre 2009b</b>	9	69/181 (38%)	83/229 (36%)	1,08 [0,72; 1,62]	NS

Badanie	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]
<b>McIntyre 2010b</b>	40	27/79 (34%)	39/107 (36%)	0,91 [0,49; 1,66]	NS
<b>Utrata z powodu AEs</b>					
<b>McIntyre 2009a</b>		20/194 (10%)	8/190 (4%)	2,61 [1,12; 6,09]	NNH = 16 [8; 104]
<b>McIntyre 2010a</b>	3	17/185 (9%)	7/205 (3%)	2,86 [1,16; 7,07]	NNH = 17 [9; 107]
<b>RAZEM</b>		37/379 (10%)	15/395 (4%)	2,73 [1,47; 5,06]	NNH = 16 [10; 41]
<b>McIntyre 2009b</b>	9	24/181 (13%)	22/229 (10%)	1,44 [0,78; 2,66]	NS
<b>McIntyre 2010b</b>	40	7/79 (9%)	9/107 (8%)	1,06 [0,38; 2,98]	NS

TR – działanie niepożądane powiązane z leczeniem (*treatment related*).

a) Wynik BARS  $\geq 2$  pkt. u pacjentów, u których wynik początkowy  $< 2$  pkt.

b) Wynik AIMS  $\geq 2$  pkt. u pacjentów, u których wynik początkowy  $< 2$  pkt.

c) Średni wynik w SAS  $> 3$  pkt. u pacjentów u których wynik początkowy  $\leq 3$  pkt., w publikacji nasilenie EPS zdefiniowano jako wynik SAS  $> 0,3$  pkt. prawdopodobnie jest to błąd edytorski.

d) W badaniu nie podano zakresów dla poszczególnych kategorii BMI.

e) Kategorie BMI zostały podzielone na:  $< 18,5$ ;  $18,5 < 25,0$ ;  $25,0 < 30,0$ ;  $30,0 < 35,0$ ;  $35,0 < 40,0$  i  $\geq 40$ .

f) U pacjentów, u których poziom na początku badania był w normie lub poniżej normy.

g) U pacjentów z poziomem glukozy w normie lub powyżej normy na początku badania.

**Tabela 21.**

**Szczegółowe wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla porównania ASN vs OLN (ciągłe PK)**

Badanie	OB	Nb	Zmiana (SD)	Nk	Zmiana (SD)	MD/WMD [95%CI]
<b>Zmiana masy ciała [kg]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>		194	1,60 (2,90)	189	1,90 (3,20)	-0,30 [-0,91; 0,31]
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	0,90 (3,00)	205	2,60 (3,60)	-1,70 [-2,36; -1,04]
<b>RAZEM</b>		379	x	394	x	-0,99 [-2,37; 0,38]
<b>McIntyre 2009b</b>	12 tyg.	181	1,80 (4,60)	229	3,80 (4,90)	-2,00 [-2,92; -1,08]
<b>McIntyre 2010b</b>	52 tyg.	79	3,50 (6,70)	107	6,00 (6,60)	-2,50 [-4,44; -0,56]
<b>Zmiana obwodu talii [cm]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>		194	1,00 (3,20)	189	2,00 (4,00)	-1,00 [-1,73; -0,27]
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	1,00 (4,30)	205	1,90 (3,80)	-0,90 [-1,71; -0,09]
<b>RAZEM</b>		379	x	393	x	-0,96 [-1,50; -0,41]
<b>McIntyre 2009b</b>	12 tyg.	181	1,80 (5,10)	229	3,70 (5,70)	-1,90 [-2,95; -0,85]
<b>McIntyre 2010b</b>	52 tyg.	79	2,60 (6,90)	107	5,00 (7,90)	-2,40 [-4,53; -0,27]
<b>Zmiana poziomu cholesterolu [mmol/L]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>		194	0,11 (0,90)	189	0,29 (0,84)	-0,18 [-0,36; -0,01]
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	-0,06 (0,82)	205	0,36 (0,89)	-0,42 [-0,59; -0,25]
<b>RAZEM</b>		379	x	394	x	-0,30 [-0,54; -0,07]
<b>McIntyre 2009b</b>	12 tyg.	181	-0,02 (0,89)	229	0,32 (0,89)	-0,34 [-0,51; -0,17]
<b>McIntyre 2010b</b>	52 tyg.	79	-0,12	107	0,44	-0,56
<b>Zmiana poziomu TG na czczo [mmol/L]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>		194	0,06 (1,39)	189	0,40 (1,09)	-0,34 [-0,59; -0,09]
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	-0,13 (0,95)	205	0,28 (1,00)	-0,41 [-0,60; -0,22]
<b>RAZEM</b>		379	x	394	x	-0,38 [-0,54; -0,23]

Badanie	OB	Nb	Zmiana (SD)	Nk	Zmiana (SD)	MD/WMD [95%CI]
<b>McIntyre 2009b</b>	12 tyg.	181	-0,08 (0,95)	229	0,34 (1,31)	-0,42 [-0,64; -0,20]
<b>McIntyre 2010b</b>	52 tyg.	79	0,07	107	0,36	-0,29
<b>Zmiana poziomu HDL [mmol/L]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>		194	0,01 (0,26)	189	0,03 (0,26)	-0,02 [-0,07; 0,03]
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	0,04 (0,23)	205	0,03 (0,29)	0,01 [-0,04; 0,06]
<b>RAZEM</b>		379	x	394	x	-0,01 [-0,04; 0,03]
<b>McIntyre 2009b</b>	12 tyg.	181	0,04 (0,26)	229	-0,03 (0,29)	0,07 [0,02; 0,12]
<b>McIntyre 2010b</b>	52 tyg.	79	-0,03	107	-0,06	0,03
<b>Zmiana poziomu LDL [mmol/L]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>		194	0,13 (0,82)	189	0,11 (0,77)	0,02 [-0,14; 0,17]
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	-0,05 (0,73)	205	0,24 (0,77)	-0,29 [-0,44; -0,14]
<b>RAZEM</b>		379	x	394	x	-0,14 [-0,44; 0,16]
<b>McIntyre 2009b</b>	12 tyg.	181	-0,04 (0,68)	229	0,26 (0,79)	-0,30 [-0,44; -0,16]
<b>McIntyre 2010b</b>	52 tyg.	79	-0,08	107	0,35	-0,43
<b>Zmiana poziomu glukozy na czczo [mmol/L]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>		194	0,06 (0,95)	189	-0,02 (1,59)	0,08 [-0,18; 0,34]
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	-0,13 (1,20)	205	0,13 (0,83)	-0,26 [-0,47; -0,05]
<b>RAZEM</b>		379	x	394	x	-0,10 [-0,43; 0,23]
<b>McIntyre 2009b</b>	12 tyg.	181	0,12 (1,20)	229	0,17 (1,02)	-0,05 [-0,27; 0,17]
<b>McIntyre 2010b</b>	52 tyg.	79	-0,04	107	0,40	-0,43
<b>Zmiana poziomu prolaktyny [ng/mL]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>	3 tyg.	194	6,50 (30,90)	189	7,30 (25,80)	-0,80 [-6,50; 4,90]
<b>McIntyre 2009b</b>	12 tyg.	181	3,20 (18,60)	229	8,30 (23,70)	-5,10 [-9,19; -1,01]
<b>McIntyre 2010b</b>	52 tyg.	79	5,29 (28,40)	107	6,04 (17,66)	-0,75 [-7,85; 6,35]
<b>Zmiana poziomu ALT [U/L]</b>						
<b>McIntyre 2009a</b>		194	11,60 (49,40)	189	15,30 (39,70)	-3,70 [-12,66; 5,26]
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	6,20 (31,50)	205	15,70 (56,60)	-9,50 [-18,48; -0,52]
<b>RAZEM</b>		379	x	394	x	-6,59 [-12,94; -0,25]
<b>McIntyre 2009b</b>	12 tyg.	181	2,20 (29,20)	229	3,60 (55,70)	-1,40 [-9,77; 6,97]
<b>McIntyre 2010b</b>	52 tyg.	79	-2,40	107	1,20	-3,60
<b>Zmiana poziomu AST [U/L]</b>						
<b>McIntyre 2010a</b>	3 tyg.	185	7,00 (53,90)	205	5,90 (23,80)	1,10 [-7,32; 9,52]
<b>McIntyre 2009b</b>	12 tyg.	181	1,10 (18,10)	229	4,90 (47,60)	-3,80 [-10,51; 2,91]
<b>McIntyre 2010b</b>	52 tyg.	79	-1,60	107	1,50	-3,10
<b>Dyskinezy: zmiana w AIMS [pkt.]</b>						
<b>McIntyre 2009b</b>	12 tyg.	181	0,00 (0,31)	229	0,00 (0,23)	0,00 [-0,05; 0,05]
<b>McIntyre 2010b</b>	52 tyg.	79	0,00 (0,41)	107	-0,10 (0,60)	0,10 [-0,05; 0,25]

Badanie	OB	Nb	Zmiana (SD)	Nk	Zmiana (SD)	MD/WMD [95%CI]
<b>Akatyzja: zmiana w BARS [pkt.]</b>						
<b>McIntyre 2009b</b>	12 tyg.	181	0,10 (1,30)	229	-0,10 (1,13)	0,20 [-0,04; 0,44]
<b>McIntyre 2010b</b>	52 tyg.	79	-0,10 (0,78)	107	-0,10 (0,56)	0,00 [-0,20; 0,20]
<b>Nasilenie EPS: zmiana w SAS [pkt.]</b>						
<b>McIntyre 2009b</b>	12 tyg.	181	0,10 (1,30)	229	-0,10 (1,74)	0,20 [-0,09; 0,49]
<b>McIntyre 2010b</b>	52 tyg.	79	-0,10 (1,67)	107	-0,30 (1,56)	0,20 [-0,27; 0,67]

**Tabela 22.**  
**Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla ASN: ramię PLC/ASN z badania McIntyre 2009b (dychotomiczne PK)**

Punkt końcowy	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	
<b>SAEs</b>			
Ogółem	9	13/94 (14%)	
Ogółem (TR)		4/94 (4%)	
<b>AEs</b>			
Ogółem	9	72/94 (77%)	
Ogółem (TR)		52/94 (53%)	
Łagodne		27/94 (29%)	
Łagodne (TR)		19/94 (20%)	
Umiarkowane		38/94 (40%)	
Umiarkowane (TR)		29/94 (31%)	
Poważne		7/94 (7%)	
Poważne (TR)		4/94 (4%)	
<b>Objawy pozapiramidowe</b>			
Ogółem		9	9/94 (10%)
Akatyzja			4/94 (4%)
Bradykinezja			0/94 (0%)
Dyskinezy	0/94 (0%)		
Dystonia	3/94 (3%)		
Parkinsonizm	3/94 (3%)		
Zaburzenia chodu	0/94 (0%)		
Twarz maskowata	0/94 (0%)		
Blefarospazm	0/94 (0%)		
Późna dyskineza	0/94 (0%)		
Szttywność typu koła zębatego	0/94 (0%)		
<b>Objawy metaboliczne</b>			
Wzrost masy ciała	9		3/94 (3%)
Wzrost masy ciała ≥7%			9/94 (10%)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	nb/Nb (%)
Spadek masy ciała $\geq 7\%$		1/94 (1%)
Przejście do wyższej kategorii BMI <sup>a</sup>		12/94 (13%)
Przejście do niższej kategorii BMI <sup>a</sup>		2/94 (2%)
<b>Inne</b>		
Uspokojenie polekowe		8/94 (9%)
Senność		13/94 (14%)
Bezsenna		8/94 (9%)
Ból głowy		13/94 (14%)
Zawroty głowy	9	7/94 (7%)
Nudności		11/94 (12%)
Zaparcia		10/94 (11%)
Suchość w ustach		3/94 (3%)
Poziom prolaktyny $>4xULN$		0/94 (0%)

TR – działanie niepożądane powiązane z leczeniem (*treatment related*).

a) Kategorie BMI zostały podzielone na:  $<18,5$ ;  $18,5<25,0$ ;  $25,0<30,0$ ;  $30,0<35,0$ ;  $35,0<40,0$  i  $\geq 40$ .

**Tabela 23.**

**Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla ASN: ramię PLC/ASN z badania McIntyre 2009b (ciągłe PK)**

Punkt końcowy	OB. [tyg.]	Nb	MD (SD)
Zmiana masy ciała [kg]	9	94	1,1 (3,1)
Zmiana obwodu talii [cm]	9	94	1,2 (4,6)
Zmiana poziomu cholesterolu [mmol/L]	9	94	0,02 (0,81)
Zmiana poziomu TG na czczo [mmol/L]	9	94	-0,24 (1,45)
Zmiana poziomu HDL [mmol/L]	9	94	0,03 (0,24)
Zmiana poziomu LDL [mmol/L]	9	94	0,05 (0,72)
Zmiana poziomu glukozy na czczo [mmol/L]	9	94	0,11 (1,01)
Zmiana poziomu prolaktyny [ng/mL]	9	94	-0,3 (16)
Zmiana poziomu ALT [U/L]	9	94	0,2 (27,2)
Zmiana poziomu AST [U/L]	9	94	0,4 (14,4)
Dyskinezy: zmiana w AIMS [pkt.]	9	94	0 (0,33)
Akatzja: zmiana w BARS [pkt.]	9	94	-0,4 (1,55)
Nasilenie EPS: zmiana w SAS [pkt.]	9	94	-0,2 (1,07)



## 8. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ W TOKU

Tabela 24.  
Charakterystyka badań w toku dotyczących ASN

ClinicalTrials.gov – Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Komparator(y)	OB	Data rozpoczęcia – zakończenia badania
<b>NCT01460290</b> (faza IV)	nRCT, interwencyjne, otwarte, (skuteczność)	Rekrutacja	Pacjenci >60 r.ż. z ChAD typu I	30	Asenapina p.o. 5-10 mg b.i.d.	x	12 tyg.	10/2011 r. – 09/2013 r.
<b>NCT01495741</b> (faza IV)	nRCT, obserwacyjne, retrospektywne (bezpieczeństwo)	Przed rekrutacją	Dorośli z ChAD lub schizofrenią	1525	Asenapina <sup>a</sup>	Risperidon Olanzapina	bd	03/2012 r. – 01/2015 r.
<b>NCT01349907</b> (faza III)	nRCT, interwencyjne, otwarte, (bezpieczeństwo)	Rekrutacja	Dzieci (od 10 do 17 r.ż.) z epizodami manii bądź mieszanymi w ChAD typu I	280	Asenapina s.l. 2,5 mg b.i.d. a bo 5 mg b.i.d. lub 10 mg b.i.d.	Placebo	26 tyg.	06/2011 r. – 09/2013 r.
<b>NCT01244815</b> (faza III)	RCT, podwójnie zaślepione, (skuteczność/ bezpieczeństwo)	Rekrutacja	Dzieci (od 10 do 17 r.ż.) z epizodami manii bądź mieszanymi w ChAD typu I	400	Asenapina p.o. 2,5 mg b.i.d. albo 5mg b.i.d. lub 10 mg b.i.d.	Placebo	3 tyg.	06/2011 r. – 03/2013 r.
<b>NCT01396291</b> (faza III)	RCT, podwójnie zaślepione, (skuteczność)	Rekrutacja	Dorośli z epizodami manii lub mieszanymi w ChAD typu I	550	Asenapina s.l. 5–10 mg b.i.d.	Placebo	26 tyg.	12/2011 r. – 03/2014 r.
<b>NCT01395992</b> (faza III)	RCT, podwójnie zaślepione, (bezpieczeństwo)	Przed rekrutacją	Dorośli z ChAD typu I	230	Asenapina s.l. 5 mg b.i.d. lub 10 mg b.i.d.	x	26 tyg.	02/2012 r. – 02/2014 r.
<b>NCT00764478</b> (faza III)	RCT, podwójnie zaślepione, (skuteczność)	Rekrutacja	Dorośli z epizodami manii lub mieszanymi w ChAD typu I	366	Asenapina s.l. 5 mg b.i.d. albo 10 mg b.i.d.	Placebo	3 tyg.	12/2011 r. – 08/2013 r.

a) Badanie postmarketingowe, oceniające bezpieczeństwo ASN, OLN i risperidonu, pacjenci stosowali leki w dawkach przepisanych przez lekarzy prowadzących.

## 9. ZESTAWIENIE BADAŃ KLINICZNYCH WYKLUCZONYCH Z ANALIZY

Tabela 25.  
Badania wykluczone z analizy głównej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Abbar 2011 [28]	Dodatkowa publikacja	Abstrakt do pełnej publikacji
2.	Altamura 2003 [29]	Populacja	Mała liczebność grupy badanej
3.	Altamura 2004 [30]	Populacja	Populacja mieszana
4.	Altamura 2008 [31]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
5.	Ammerman 2011 [32]	Metodyka	Analiza <i>post hoc</i>
6.	AstraZeneca 2011 [33]	Interwencja	Niezgodna interwencja
7.	Bahk 2011 [34]	Populacja	Populacja azjatycka (Korea Płd.)
8.	Baker 2002 [35]	Metodyka	Analiza <i>post hoc</i>
9.	Bowden 2005 [36]	Interwencja	Kwetiapina stosowana w monoterapii
10.	Calabrese 2010 [37]	Dodatkowa publikacja	Abstrakt do pełnej publikacji
11.	Carson 2005 [38]	Typ publikacji	Abstrakt
12.	Cazorla 2011 [39]	Dodatkowa publikacja	Abstrakt do pełnej publikacji
13.	Chengappa 2000 [40]	Metodyka	Analiza <i>post hoc</i>
14.	Cutler 2011 [41]	Interwencja	Kwetiapina stosowana w monoterapii
15.	Datto 2009 [42]	Typ publikacji	Abstrakt
16.	Despiegel 2011 [43]	Metodyka	Analiza ekonomiczna
17.	El Mallakh 2010 [44]	Interwencja	Arypirazol stosowany w monoterapii
18.	El Mallakh 2011 [45]	Metodyka	Przedłużenie badania
19.	Fennema 2011a [46]	Metodyka	Opracowanie wtórne, brak pełnego tekstu
20.	Fennema 2011b [47]	Metodyka	Opracowanie wtórne, brak pełnego tekstu
21.	Fleming 2001 [48]	Populacja	Populacja mieszana
22.	Fountoulakis 2011 [49]	Dodatkowa publikacja	Abstrakt do pełnej publikacji
23.	Gao 2008 [50]	Metodyka	Opracowanie wtórne
24.	Green 2009 [51]	Metodyka	Praca poglądowa
25.	Hadjakis 2004 [52]	Dodatkowa publikacja	Abstrakt do pełnej publikacji
26.	Houston 2009 [53]	Populacja	Pacjenci z epizodami mieszanymi
27.	Jody 2002 [54]	Dodatkowa publikacja	Abstrakt do pełnej publikacji
28.	Kantrowitz 2008 [55]	Metodyka	Praca poglądowa
29.	Kasteng 2011 [56]	Populacja	Pacjenci ze schizofrenią
30.	Katagiri 2010 [57]	Populacja	Populacja azjatycka (Japonia)
31.	Katagiri 2011 [58]	Populacja	Populacja azjatycka (Japonia)
32.	Keck 2003 [59]	Interwencja	Arypirazol stosowany w monoterapii

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
33.	Keck 2006 [60]	Metodyka	Przedłużenie badania
34.	Keck 2007 [61]	Metodyka	Przedłużenie badania
35.	Keck 2009 [62]	Interwencja	Arypiprazol stosowany w monoterapii
36.	Ketter 2010 [63]	Typ publikacji	Abstrakt
37.	Kostic 2005 [64]	Interwencja	ARP podawany domięśniowo
38.	Kwentus 2008 [65]	Inne	Brak abstraktu/publikacji / Badanie w trakcie
39.	Landbloom 2011 [66]	Metodyka	Analiza <i>post hoc</i>
40.	Macritchie 2003 [67]	Interwencja	Niezgodna interwencja (walproiniany)
41.	Marcus 2011 [68]	Metodyka	Niezgodny cel badania (ocena leczenia w fazie podtrzymania)
42.	Marinescu 2011 [69]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
43.	Marken 2006 [70]	Metodyka	Przegląd niesystematyczny
44.	Masand 2011 [71]	Metodyka	Analiza <i>post hoc</i>
45.	McIntyre 2005 [72]	Interwencja	Kwetiapina stosowana w monoterapii
46.	McIntyre 2009 [73]	Dodatkowa publikacja	Abstrakt do pełnej publikacji
47.	Meehan 2001 [74]	Interwencja	OLN podawana domięśniowo
48.	Nolen 2009 [75]	Populacja	Populacja mieszana
49.	Okasha 2009 [76]	Metodyka	Badanie obserwacyjne
50.	Owen 2009 [77]	Dodatkowa publikacja	Abstrakt do pełnej publikacji
51.	Pae 2005 [78]	Populacja	Populacja azjatycka (Korea Płd.)
52.	Prowse 2011 [79]	Metodyka	Analiza <i>post hoc</i>
53.	Sachs 2002 [80]	Dodatkowa publikacja	Abstrakt do pełnej publikacji
54.	Sachs 2005 [81]	Typ publikacji	Abstrakt
55.	Sachs 2006 [82]	Interwencja	Arypiprazol stosowany w monoterapii
56.	Sanchez 2005 [83]	Typ publikacji	Abstrakt
57.	Sanger 1998a [84]	Populacja	Rapid-cycling ChAD
58.	Sanger 1998b [85]	Populacja	Rapid-cycling ChAD
59.	Sanger 2001 [86]	Interwencja	Pacjenci mogli stosować monoterapię lub terapię złożoną
60.	Sanger 2003 [87]	Populacja	Rapid-cycling ChAD
61.	Sapin 2011 [88]	Metodyka	Opracowanie wtórne, brak pełnego tekstu
62.	Schering Plough 2010 [89]	Inne	Brak abstraktu/publikacji / Badanie w trakcie
63.	Srivastava 2011 [90]	Populacja	Populacja mieszana
64.	Suppes 2009 [91]	Metodyka	Niezgodny cel badania (ocena leczenia w fazie podtrzymania)
65.	Szegedi 2009 [92]	Metodyka	Analiza <i>post hoc</i>
66.	Szegedi 2011 [93]	Metodyka	Analiza <i>post hoc</i>
67.	Toben 1998 [94]	Dodatkowa publikacja	Abstrakt do pełnej publikacji
68.	Tohen 1999 [95]	Metodyka	Praca poglądowa

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
69.	Tohen 1999 [96]	Interwencja	Olanzapina stosowana w monoterapii
70.	Tohen 2000 [97]	Interwencja	Olanzapina stosowana w monoterapii
71.	Tohen 2001 [98]	Dodatkowa publikacja	Abstrakt do pełnej publikacji
72.	Tohen 2003a [99]	Metodyka	Przedłużenie badania
73.	Tohen 2003b [100]	Interwencja	Porównanie OLN z HAL
74.	Tohen 2004a [101]	Populacja	Subpopulacja, pacjenci, którzy osiągnęli remisję stosując OLN
75.	Tohen 2004b [102]	Dodatkowa publikacja	Abstrakt do pełnej publikacji
76.	Tohen 2005 [103]	Metodyka	Niezgodny cel badania (ocena leczenia w fazie podtrzymania)
77.	Tohen 2006 [104]	Metodyka	Niezgodny cel badania (ocena leczenia w fazie podtrzymania)
78.	Tohen 2008a [105]	Populacja	Pacjenci z łagodną manią (YMRS $\leq$ 30 pkt.)
79.	Treuer 2009 [106]	Metodyka	Niezgodny cel badania
80.	Vieta 2005 [107]	Interwencja	Porównanie ARP z HAL
81.	Vieta 2008a [108]	Metodyka	Niezgodny cel badania (ocena leczenia w fazie podtrzymania)
82.	Vieta 2008c [109]	Dodatkowa publikacja	Abstrakt do pełnej publikacji
83.	Vieta 2008d [110]	Dodatkowa publikacja	Abstrakt do pełnej publikacji
84.	Vieta 2010 [111]	Interwencja	Kwetiapina stosowana w monoterapii
85.	Vieta 2010b [111]	Metodyka	Przedłużenie badania
86.	Weisler 2011 [112]	Metodyka	Niezgodny cel badania (ocena leczenia w fazie podtrzymania)
87.	Woo 2011 [113]	Populacja	Populacja azjatycka (Korea Płd.)
88.	Yatham 2004 [114]	Metodyka	Opracowanie wtórne
89.	Yatham 2005 [115]	Inne	Errata do badania, które nie zostało włączone
90.	Yildiz 2011 [116]	Dodatkowa publikacja	Abstrakt do pełnej publikacji
91.	Young 2009 [117]	Interwencja	Arypiprazol stosowany w monoterapii
92.	Zhao 2011 [118]	Metodyka	Analiza <i>post hoc</i>

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, et al. Asenapine as Adjunctive Treatment for Acute Mania Associated With Bipolar Disorder: Results of a 12-Week Core Study and 40-Week Extension. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012; 32(1):46–55.
2. Namjoshi MA, Risser R, Shi L, et al. Quality of life assessment in patients with bipolar disorder treated with olanzapine added to lithium or valproic acid. *Journal of Affective Disorders*. 2004; 81(3):223–229.
3. Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Archives of General Psychiatry*. 2002; 59(1):62–69.
4. Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, et al. Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 2008; 192(2):135–143.
5. Eli Lilly. *Clinical Study Report: Olanzapine plus carbamazepine versus carbamazepine alone in the treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder*. 2007.
6. Vieta E, T'joen C, McQuade RD, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*. 2008; 165(10):1316–1325.
7. Sachs G, Chengappa KNR, Suppes T, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2004; 6(3):213–223.
8. Astra Zeneca. *Clinical Study Report: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of SEROQUEL (Quetiapine fumarate) as add-on therapy with lithium or divalproex in the treatment of acute mania*. 2002.
9. Yatham LN, Vieta E, Young AH, et al. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2007; 22(4):212–220.
10. AstraZeneca. *Clinical Study Report: An International, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of SEROQUEL (Quetiapine Fumarate) as Add-on Therapy with Lithium or Divalproex in the Treatment of Acute Mania*. 2002.
11. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disorders*. 2009; 11(7):673–686.
12. Corrigendum: McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord* 2009; 11: 673–686. *Bipolar Disorders*. 12:350.
13. Corrigendum 2: McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord* 2009; 11: 673–686. *Bipolar Disord*. 11:673–686.
14. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders*. 2010; 122(1-2):27–38.
15. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar Disorders*. 2009; 11(8):815–826.
16. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *Journal of Affective Disorders*. 2010; 126(3):358–365.
17. HAM-D. <http://healthnet.umassmed.edu/mhealth/HAMD.pdf> (17.2.2012).
18. Psy-World - Montgomery Asberg Depression Rating Scale. <http://www.psy-world.com/madrs.htm> (7.9.2011).
19. Ayer DW, Jayathilake K, Meltzer HY. The InterSePT suicide scale for prediction of imminent suicidal behaviors. *Psychiatry Research*. 2008; 161(1):87–96.
20. AIMS. <http://www.atlantapsychiatry.com/forms/AIMS.pdf> (17.2.2012).
21. BAS. <https://www.outcometracker.org/library/BAS.pdf> (17.2.2012).
22. Simpson\_Angus\_scale. [http://www.glaje.com/Scales/Simpson\\_Angus\\_scale.pdf](http://www.glaje.com/Scales/Simpson_Angus_scale.pdf) (17.2.2012).
23. SF-36® Health Survey. <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml> (19.3.2012).
24. Q-LES-Q-SF. <https://www.outcometracker.org/library/Q-LES-Q-SF.pdf> (17.2.2012).
25. Young-Mania-Rating-Scale. <http://dcf.psychiatry.ufl.edu/files/2011/05/Young-Mania-Rating-Scale-Measure-with-background.pdf> (17.2.2012).
26. Spearing MK, Post RM, Leverich GS, et al. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Research*. 1997; 73(3):159–171.

27. PANSS rating scale. <http://www.glaje.com/Scales/panss.pdf> (17.2.2012).
28. Abbar M, Khan A, Rollin L, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to lithium or valproate in the long-term treatment of mania in subjects with bipolar I disorder (CN138-189). *Eur. Psychiatry*. 2011; 26:
29. Altamura AC, Salvadori D, Madaro D, et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of bipolar disorder: preliminary evidence from a 12-month open-label study. *Journal of Affective Disorders*. 2003; 76(1-3):267–271.
30. Altamura AC, Russo M, Vismara S, et al. Comparative evaluation of olanzapine efficacy in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2004; 24(4):454–456.
31. Altamura AC, Mundo E, Dell'Osso B, et al. Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of Bipolar Disorder: a 4-year follow-up naturalistic study. *Journal of Affective Disorders*. 2008; 110(1-2):135–141.
32. Ammerman D, Fyans P, Marler SV, et al. Aripiprazole with lithium or valproate in the long-term treatment of mania in patients with bipolar I disorder (CN138-189). *Bipolar Disord*. 2011; 13:27–28.
33. AstraZeneca. *Clinical Study Report: An International, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Phase IV Study of the safety and Efficacy of Lithium versus Placebo as an add on to SEROQUEL XR (Quetiapine Fumarate) in Adult Patients with Acute Mania*. 2011.
34. Bahk WM, Woo YS, Chung MY, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled 24-week trial of aripiprazole in recently remitted bipolar I patients. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2011; 21:S482.
35. Baker RW, Goldberg JF, Tohen M, et al. The impact of response to previous mood stabilizer therapy on response to olanzapine versus placebo for acute mania. *Bipolar Disorders*. 2002; 4(1):43–49.
36. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(1):111–121.
37. Calabrese J, Stet L, Kotari H, et al. Asenapine as adjunctive treatment for bipolar mania: results of placebocontrolled 12-weeks study and 40-week extension. *Asenapine as adjunctive treatment for bipolar mania: results of placebocontrolled 12-weeks study and 40-week extension*. 163rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 22 maj 2010; New Orleans. .
38. Carson WH, Sanchez R, Rollin L, et al. Aripiprazole for relapse prevention in bipolar disorder: results from the open-label stabilization study phase. *Bipolar Disorders*. 2005; 7(Suppl 2):41.
39. Cazorla P, Zhao J, Szegedi A. Incidence, onset, and duration of treatment-emergent somnolence with asenapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2011; 13:34.
40. Chengappa KN, Tohen M, Levine J, et al. Response to placebo among bipolar I disorder patients experiencing their first manic episode. *Bipolar Disorders*. 2000; 2(4):332–335.
41. Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A, et al. Extended-release quetiapine as monotherapy for the treatment of adults with acute mania: a randomized, double-blind, 3-week trial. *Clinical Therapeutics*. 2011; 33(11):1643–1658.
42. Datto C, Nordenhem A, Mirkwitz M, et al. Effectiveness of extended-release formulation of quetiapine as monotherapy for treatment of acute bipolar mania. *European Psychiatry*. 2009; 24:S573.
43. Despiegel N, Davie AM, Corson H, et al. Cost-minimisation analysis of asenapine monotherapy versus other antipsychotics in bipolar I disorder in two nordic countries. *Value Health*. 2011; 14(7):A293.
44. El Mallakh RS, Vieta E, Rollin L, et al. A comparison of two fixed doses of aripiprazole with placebo in acutely relapsed, hospitalized patients with bipolar disorder I (manic or mixed) in subpopulations (CN138-007). *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2010; 20(11):776–783.
45. El-Mallakh RS, Marcus R, Baudalet C, et al. A 40-week double-blind aripiprazole versus lithium follow-up of a 12-week acute phase study (total 52weeks) in bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2012; 136(3):258–266.
46. Fennema H. P01-250 - Meta-analyses of the efficacy of asenapine vs placebo in bipolar I disorder as monotherapy and adjunct therapy compared with other atypical antipsychotics. *European Psychiatry*. 2011; 26(S1):251.
47. Fennema H, Saapa B, Szegedi A. Meta-analyses of the efficacy of asenapine versus placebo in bipolar I disorder as monotherapy and adjunct therapy compared with other atypical antipsychotics. *Bipolar Disorders*. 2011; (13):44.
48. Fleming K, Thyrum P, Yeh C, et al. Cognitive improvements in psychotic subjects treated with „Seroquel” (quetiapine fumarate): an exploratory study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2001; 21(5):527–529.
49. Fountoulakis KN, Rahman Z, Fyans P, et al. Effect of aripiprazole adjunctive to lamotrigine on manic and mixed subpopulations: 52-week, double-blind, randomised relapse prevention trial. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2011; 21:S438.
50. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2008; 28(2):203–209.

51. Green B. Zotepine: a clinical review. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2009; 5(2):181–186.
52. Hadjakis W, Abou G, Tourkodimitris S, et al. Aripiprazole in acute mania: results from a second placebo-controlled study. *Bipolar Disorders*. 2004; 6(Suppl 1):39.
53. Houston JP, Tohen M, Degenhardt EK, et al. Olanzapine-divalproex combination versus divalproex monotherapy in the treatment of bipolar mixed episodes: a double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2009; 70(11):1540–1547.
54. Jody D, Marcus R, Keck P, et al. Aripiprazole vs placebo in acute mania. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2002; 5:57.
55. Kantrowitz JT, Citrome L. Olanzapine: review of safety 2008. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2008; 7(6):761–769.
56. Kasteng F, Eriksson J, Sennfalt K, et al. Metabolic effects and cost-effectiveness of aripiprazole versus olanzapine in schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2011; 124(3):214–225.
57. Katagiri H. P-07.021 Efficacy and safety of olanzapine in the treatment of Japanese patients with bipolar I disorder in a current manic or mixed episode: A randomized, double-blind, placebo- and haloperidol-controlled study. *Bipolar Disorders*. 2010; P-07.:127.
58. Katagiri H, Takita Y, Tohen M, et al. Efficacy and safety of olanzapine in the treatment of Japanese patients with bipolar I disorder in a current manic or mixed episode: A randomized, double-blind, placebo- and haloperidol-controlled study. *Journal of Affective Disorders*. 2011;
59. Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *The American Journal of Psychiatry*. 2003; 160(9):1651–1658.
60. Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006; 67(4):626–637.
61. Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2007; 68(10):1480–1491.
62. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *Journal of Affective Disorders*. 2009; 112(1-3):36–49.
63. Ketter TA, Carlson BX, Sun W, et al. Aripiprazole in combination with lamotrigine: Long-term treatment of patients with bipolar I disorder (manic or mixed). *Aripiprazole in combination with lamotrigine: Long-term treatment of patients with bipolar I disorder (manic or mixed)*. 23rd European College of Neuropsychopharmacology Congress; 28 wrzesień 2010; Amsterdam. .
64. Kostic D, Oren D, Marcus R, et al. Intramuscular aripiprazole versus placebo for agitation in acute mania. *Bipolar Disorders*. 2005; 7(Suppl 2):69.
65. Kwentus J. A randomized double-blind, active- and placebo-controlled, parallel group, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of flexibly dosed, extended-release paliperidone compared with flexibly dosed quetiapine and placebo in treatment of acute manic and mixed episodes associated with Bipolar I Disorder. *Veritas Medicine*. 2008;
66. Landbloom R, Zhao J, Cazorla P, et al. Weight change and metabolic effects of asenapine in placebo- or olanzapine-controlled studies. *Bipolar Disord*. 2011; 13:65.
67. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, et al. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2003; (1):CD004052.
68. Marcus R, Khan A, Rollin L, et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disorders*. 2011; 13(2):133–144.
69. Marinescu V, Vrabie M. Treatment of bipolar disorder with somatic comorbidities-an overview of drug-drug interactions. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2011; 21:S140–S141.
70. Marken PA, Pies RW. Emerging treatments for bipolar disorder: safety and adverse effect profiles. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2006; 40(2):276–285.
71. Masand PS, Tohen M, Everitt AL, et al. Does shorter vs. longer time to stabilization in patients with bipolar I disorder predict relapse prevention? (CN138-189). *Bipolar Disord*. 2011; 13:70.
72. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, et al. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania—a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2005; 15(5):573–585.
73. McIntyre RS, McElroy SL, Pikelovc A, et al. Metabolic effects of long-term treatment of patients with bipolar disorder with either lithium or aripiprazole (CN138-135LT). *Bipolar Disord*. 2009; 11(S1):62.

74. Meehan K, Breier A, David SR, et al. Efficacy and safety of intramuscular (IM) olanzapine versus lorazepam and im placebo in acutely agitated patients diagnosed with mania associated with bipolar disorder. *Schizophrenia research*. 2001; 49:239.
75. Nolen WA, Weisler RH, Neijber A, et al. Quetiapine or lithium versus placebo for maintenance treatment of bipolar I disorder after stabilization on quetiapine. *Eur. Psychiatry*. 2009; 24:S595.
76. Okasha TA, Kucukalić A, Nasr AAA, et al. Longer-term treatment of patients with bipolar disorder: a 9-month observational study in Central and Eastern Europe, the Middle East and Africa. *Current Medical Research and Opinion*. 2009; 25(8):1889–1900.
77. Owen R, Baudalet C, McQuade RD, et al. A 46-week safety, efficacy and functional evaluation of adjunctive aripiprazole with lithium/valproate in bipolar mania (CN138-134LT). *Bipolar Disord*. 2009; 11(S1):67.
78. Pae C-U, Kim T-S, Kim J-J, et al. Long-term treatment of adjunctive quetiapine for bipolar mania. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2005; 29(5):763–766.
79. Prowse A, Zhao J, Ha X, et al. Early improvement predicts later outcome in manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder: Post hoc analyses of asenapine studies. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2011; 26:e47.
80. Sachs G, Mullen J, Devine N, et al. Quetiapine vs placebo as adjunct to mood stabilizer for the treatment of acute mania. *European Neuropsychopharmacology*. 2002; 12:S235.
81. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, et al. Placebo-controlled study of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder patients experiencing an acute manic or mixed episode. *Bipolar Disorders*. 2005; 7(Suppl 2):92.
82. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: A 3-week placebo-controlled study. *J. Psychopharmacol*. 2006; 20(4):536–546.
83. Sanchez R, Rollin L, Kostic D, et al. Aripiprazole for relapse prevention in bipolar disorder: a 26-week placebo-controlled study. *Bipolar Disorders*. 2005; 7(Suppl 2):41.
84. Sanger TM, Tohen M, Tollefson GD, et al. OLANZAPINE VERSUS PLACEBO IN RAPID-CYCLING BIPOLAR DISORDER CONFERENCE PRESENTATION. *Schizophrenia research*. 1998; (1):2.
85. Sanger. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Schizophrenia research*. 1998; 1(2):152.
86. Sanger TM, Grundy SL, Gibson PJ, et al. Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: an open-label continuation phase study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2001; 62(4):273–281.
87. Sanger TM, Tohen M, Vieta E, et al. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. *Journal of Affective Disorders*. 2003; 73(1-2):155–161.
88. Sapin C, Corson H, Beillat M, et al. Asenapine versus other antipsychotics in bipolar I disorder: Indirect comparisons at twelve weeks. *Value Health*. 2011; 14(7):A287–A288.
89. Shering-Plough. Fixed-dose safety and efficacy study of asenapine for the treatment of acute manic or mixed episode in bipolar I disorder. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00764478?term=00764478&rank=1>.
90. Srivastava S, Wang P, Childers M, et al. Pilot study of effectiveness of double-blind, placebo controlled brief olanzapine therapy in heterogeneous symptomatic bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*. 2011; 13:93.
91. Suppes T, Vieta E, Liu S, et al. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *The American Journal of Psychiatry*. 2009; 166(4):476–488.
92. Szegedi A, Zhao J, Van Willigenburg A, et al. Effects of asenapine on depressive symptoms in patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2009; 11(S1):85–86.
93. Szegedi A, Zhao J, van Willigenburg A, et al. Effects of asenapine on depressive symptoms in patients with bipolar I disorder experiencing acute manic or mixed episodes: a post hoc analysis of two 3-week clinical trials. *BMC Psychiatry*. 2011; 11:101.
94. Toben M, Zarate J, Sanger I. A PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF OLANZAPINE IN PSYCHOTIC OR NON-PSYCHOTIC ACUTE MANIA. *Schizophrenia research*. 1998; 1:2.
95. Tohen M, Jacobs T, Sanger TM, et al. Safety of the novel antipsychotic olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder. *Schizophrenia research*. 1999; 36:
96. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *The American Journal of Psychiatry*. 1999; 156(5):702–709.
97. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Archives of General Psychiatry*. 2000; 57(9):841–849.
98. Tohen K, Tohen M, Timpe T, et al. Efficacy of olanzapine combined with mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. *Schizophrenia research*. 2001; 49:248.
99. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *The American Journal of Psychiatry*. 2003; 160(7):1263–1271.



100. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Archives of General Psychiatry*. 2003; 60(12):1218–1226.
101. Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 2004; 184:337–345.
102. Tohen M, Bowden C, Calabrese J, et al. Olanzapines efficacy for relapse prevention in bipolar disorder: a randomized double-blind placebo controlled 12-month clinical trial. *Bipolar Disorders*. 2004; 6(S1):26.
103. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *The American Journal of Psychiatry*. 2005; 162(7):1281–1290.
104. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *The American Journal of Psychiatry*. 2006; 163(2):247–256.
105. Tohen M, Vieta E, Goodwin GM, et al. Olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2008; 69(11):1776–1789.
106. Treuer T, Hoffmann VP, Chen AK-P, et al. Factors associated with weight gain during olanzapine treatment in patients with schizophrenia or bipolar disorder: results from a six-month prospective, multinational, observational study. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2009; 10(4 Pt 3):729–740.
107. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 2005; 187:235–242.
108. Vieta E, Suppes T, Eggens I, et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J. Affective Disord*. 2008; 109(3):251–263.
109. Vieta E, Baudalet C, McQuade RD, et al. A 46-week evaluation of aripiprazole in combination with lithium/valproate in bipolar mania (CN138-134). *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2008; 18(S4):S447.
110. Vieta E, Berwaerts J, Nuamah I, et al. Randomized, placebo, active-controlled study of paliperidone extended-release (ER) for acute manic and mixed episodes in bipolar I disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2008; 18(S4):S369.
111. Vieta E, Nuamah IF, Lim P, et al. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Bipolar Disorders*. 2010; 12(3):230–243.
112. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, et al. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2011; 72(11):1452–1464.
113. Woo YS, Bahk W-M, Chung MY, et al. Aripiprazole plus divalproex for recently manic or mixed patients with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind maintenance trial. *Human Psychopharmacology*. 2011; 26(8):543–553.
114. Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, et al. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2004; 24(6):599–606.
115. Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, et al. Erratum: Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania (Journal of Clinical Psychopharmacology (December 2004) 24 (599-606)). *J. Clin. Psychopharmacol*. 2005; 25(1):103.
116. Yildiz A, Vieta E, Baldessarini RJ. Treating bipolar mania: Evidence based evaluation of drug and placebo responses. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2011; 21:S225–S226.
117. Young AH, Oren DA, Lowy A, et al. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 2009; 194(1):40–48.
118. Zhao J, Ha X, Szegedi A. Early improvement predicts later outcome in manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder: Post hoc analyses of asenapine studies. *Bipolar Disord*. 2011; 13:107.

## 11. SPIS TABEL

Tabela 1.	Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed).....	9
Tabela 2.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane .....	12
Tabela 3.	Wynik wyszukiwania w bazie EMBASE.....	13
Tabela 4.	Wyniki przeszukania stron internetowych wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA oraz towarzystw naukowych .....	16
Tabela 5.	Wynik przeszukania stron internetowych producentów leków .....	17
Tabela 6.	Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	18
Tabela 7.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	19
Tabela 8.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych .....	19
Tabela 9.	Krótką charakterystyka skal stosowanych w ChAD.....	42
Tabela 10.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	43
Tabela 11.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + ASN vs LN + PLC (ciągłe PK).....	47
Tabela 12.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	49
Tabela 13.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + OLN vs LN + PLC (ciągłe PK).....	52
Tabela 14.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	54
Tabela 15.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + ARP vs LN + PLC (ciągłe PK).....	55
Tabela 16.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (dychotomiczne PK).....	56
Tabela 17.	Szczegółowe wyniki analizy klinicznej dla porównania LN + QTP vs LN + PLC (ciągłe PK).....	58
Tabela 18.	Szczegółowe wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla porównania ASN vs PLC (dychotomiczne PK).....	59
Tabela 19.	Szczegółowe wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla porównania ASN vs PLC (ciągłe PK).....	62
Tabela 20.	Szczegółowe wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla porównania ASN vs OLN (dychotomiczne PK).....	63
Tabela 21.	Szczegółowe wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla porównania ASN vs OLN (ciągłe PK).....	69
Tabela 22.	Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla ASN: ramię PLC/ASN z badania McIntyre 2009b (dychotomiczne PK).....	71
Tabela 23.	Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla ASN: ramię PLC/ASN z badania McIntyre 2009b (ciągłe PK).....	72
Tabela 24.	Charakterystyka badań w toku dotyczących ASN .....	73
Tabela 25.	Badania wykluczone z analizy głównej.....	74